MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

[Pr]REXULTI[MD]

Comprimés de brexpiprazole

0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg

Antipsychotique

Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.
Tokyo, 101-8535 Japon

Importé par :
Otsuka Canada Pharmaceutique
Saint-Laurent (Québec)
H4S 2C9

Commercialisé par :
Otsuka Canada Pharmaceutique
Saint-Laurent (Québec)
H4S 2C9

Lundbeck Canada Inc.
Saint-Laurent (Québec)
H4S 0A9

Date d'approbation initiale :
16 février 2017

Date de révision :
21 décembre 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 242419

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 INDICATIONS	02/2019
2 CONTRE-INDICATIONS	08/2019
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques	09/2020
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique	02/2019
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.3 Administration	02/2019
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	08/2019
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.6 Patients atteints d'insuffisance hépatique	02/2019
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.7 Patients atteints d'insuffisance rénale	02/2019

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

REXULTI (brexpiprazole) est indiqué :

- pour le traitement de la schizophrénie chez les adultes. Durant les études cliniques, REXULTI a réduit de façon significative les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie.
- en appoint à des antidépresseurs pour le traitement du trouble dépressif majeur (TDM) chez les adultes ayant obtenu une réponse inadéquate aux traitements antérieurs avec des antidépresseurs prescrits pour l'épisode dépressif en cours (voir ESSAIS CLINIQUES, Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude, Traitement d'appoint du trouble dépressif majeur [TDM]).

Lorsqu'il considère le recours à REXULTI à titre de traitement d'appoint, le clinicien doit tenir compte des préoccupations relatives à l'innocuité associées aux antipsychotiques, qui constituent la classe de médicaments à laquelle REXULTI appartient. Les préoccupations relatives à l'innocuité de cette classe de médicaments comprennent : le gain pondéral; l'hyperlipidémie; l'hyperglycémie; la dyskinésie tardive et le syndrome malin des neuroleptiques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES). REXULTI ne devrait être prescrit à des patients atteints de TDM que par des cliniciens qui ont de l'expérience dans le dépistage précoce et la prise en charge des problèmes d'innocuité associés à cette classe de médicament et qui en connaissent l'importance.

L'efficacité et l'innocuité de REXULTI dans le traitement d'appoint du TDM ont été démontrées lors d'essais contrôlés par placebo de 6 semaines menés à double insu chez des patients adultes. On ignore donc la durée requise du traitement d'appoint par REXULTI. Lorsque REXULTI est prescrit en appoint à des antidépresseurs pour traiter un TDM, ce doit être pour la période la plus brève qui est cliniquement indiquée (voir ESSAIS CLINIQUES, Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude, Traitement d'appoint du trouble dépressif majeur [TDM] et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et modification posologique, Traitement d'appoint du trouble dépressif majeur [TDM]).

Les essais cliniques au cours desquels on a évalué REXULTI dans le TDM ne comprenaient pas de groupe de traitement de REXULTI en monothérapie. Par conséquent, on ignore si l'efficacité de ce produit dans le cadre du traitement d'appoint est attribuable à REXULTI seulement ou si elle est le résultat du traitement d'association avec un antidépresseur.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de REXULTI n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans. REXULTI n'est pas indiqué chez les enfants et son emploi n'est pas recommandé chez ces derniers (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : REXULTI n'est pas indiqué chez les patients âgés atteints de démence (voir l'ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières). L'innocuité et l'efficacité de REXULTI n'ont pas été évaluées de manière systématique chez les patients de 65 ans et plus. Il faut administrer REXULTI avec prudence aux patients âgés (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

2 CONTRE-INDICATIONS

L'emploi de REXULTI est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de la formulation, y compris tout ingrédient non médicinal qu'elle contient, ou à l'une des composantes de son contenant. Consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE pour connaître la liste complète des ingrédients. (Voir aussi les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés après la mise en marché)

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

MISE EN GARDE : MORTALITÉ ACCRUE CHEZ LES PATIENTS ÂGÉS ATTEINTS DE DÉMENCE

Mortalité accrue chez les patients âgés atteints de démence
Les patients âgés atteints de démence traités par un antipsychotique atypique présentent un risque de décès plus élevé que ceux recevant un placebo. L'analyse des résultats de 13 études contrôlées par placebo utilisant divers antipsychotiques atypiques (durée modale de 10 semaines) menées auprès de tels patients a révélé que le taux de mortalité était 1,6 fois plus élevé en moyenne chez les patients traités. Même si les causes de mortalité étaient variées, la plupart des décès étaient soit d'origine cardiovasculaire (p. ex., insuffisance cardiaque, mort subite), soit d'origine infectieuse (p. ex., pneumonie) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées). REXULTI n'est pas approuvé pour le traitement des patients atteints de démence.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Atteinte hépatique : Chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique modérée à grave (score de Child-Pugh ≥ 7) et qui sont atteints de schizophrénie, la dose maximale

recommandée est de 3 mg, 1 fois par jour et chez ceux qui sont atteints d’un TDM, elle est de 1,25 mg, 1 fois par jour.

Atteinte rénale : Chez les patients qui présentent une insuffisance rénale modérée à grave ou terminale (clairance de la créatinine [Cl_{Cr}] < 60 mL/minute) et qui sont atteints de schizophrénie, la dose maximale recommandée est de 3 mg, 1 fois par jour, et chez ceux qui sont atteints d’un TDM, elle est de 1,25 mg, 1 fois par jour.

Isoenzymes CYP : L’ajustement de la dose de REXULTI est recommandé chez les patients qui sont connus pour être des métaboliseurs lents des substrats de l’isoenzyme 2D6 du cytochrome P450 (CYP2D6) et ceux qui prennent en concomitance des inhibiteurs de la CYP3A4 ou de la CYP2D6 ou encore des inducteurs puissants de la CYP3A4 (voir le Tableau 1). En cas d’abandon du médicament concomitant, il faut régler la posologie de REXULTI à sa dose d’origine. En cas d’abandon de l’inducteur de la CYP3A4 concomitant, il faut réduire la dose de REXULTI sur une période de 1 à 2 semaines jusqu’à l’atteinte de sa dose d’origine.

Tableau 1 : Ajustement posologique de REXULTI chez les métaboliseurs lents des substrats de la CYP2D6 et lors de l’emploi concomitant d’inhibiteurs de la CYP3A4 et de la CYP2D6 ou d’inducteurs de la CYP3A4

Facteurs	**Posologie ajustée de REXULTI**
Métaboliseurs lents des substrats de la CYP2D6	
Métaboliseurs lents des substrats de la CYP2D6 connus	Administrer la moitié de la dose habituelle
Métaboliseurs lents des substrats de la CYP2D6 connus qui prennent également des inhibiteurs puissants/modérés de la CYP3A4	Administrer le quart de la dose habituelle
Patients qui prennent des inhibiteurs de la CYP2D6 ou des inhibiteurs de la CYP3A4	
Inhibiteurs puissants de la CYP2D6*	Administrer la moitié de la dose habituelle
Inhibiteurs puissants de la CYP3A4	Administrer la moitié de la dose habituelle
Inhibiteurs puissants/modérés de la CYP2D6 en concomitance avec des inhibiteurs puissants/modérés de la CYP3A4	Administrer le quart de la dose habituelle
Patients qui prennent des inducteurs de la CYP3A4	
Inducteurs puissants de la CYP3A4	Doubler la dose habituelle en 1 à 2 semaines

* Lors des études cliniques visant à évaluer l’utilisation de REXULTI pour le traitement d’appoint du TDM, la posologie n’a pas été corrigée en cas d’utilisation d’inhibiteurs puissants de la CYP2D6 (p. ex., paroxétine, fluoxétine). Par conséquent, les considérations posologiques relatives à l’utilisation concomitante de substrats des isoenzymes CYP ont déjà été prises en compte dans les recommandations posologiques générales, et il est possible d’administrer REXULTI aux patients atteints de TDM sans aucun ajustement posologique.

Personnes âgées : L'innocuité et l'efficacité de REXULTI n'ont pas été établies chez les patients de 65 ans et plus. Il faut administrer REXULTI avec prudence aux patients âgés (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées). REXULTI n'est pas indiqué chez les patients âgés atteints de démence (voir l'ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

Enfants : L'innocuité et l'efficacité de REXULTI n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans. REXULTI n'est pas indiqué chez les enfants et son emploi n'est pas recommandé chez ces derniers (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Tableau 2 : Dose et ajustement posologique

Indication	Dose initiale	Dose recommandée	Dose maximale
Schizophrénie	1 mg/jour	2 à 4 mg/jour	4 mg/jour
Traitement d'appoint du trouble dépressif majeur (TDM)	0,5 ou 1 mg/jour	2 mg/jour	2 mg/jour

Schizophrénie

La posologie initiale recommandée de REXULTI est de 1 mg, administré 1 fois par jour, du 1er au 4e jour, par voie orale avec ou sans aliments.

La posologie cible recommandée de REXULTI est de 2 mg à 4 mg, 1 fois par jour. Lors des essais cliniques de courte durée à doses fixes, la dose a été augmentée graduellement à 2 mg, 1 fois par jour, du 5e au 7e jour, puis à 4 mg le 8e jour. La dose quotidienne maximale recommandée est de 4 mg. Il faut réévaluer périodiquement s'il convient de poursuivre le traitement et si sa posologie est appropriée.

Les patients doivent être traités à la dose efficace la plus faible qui procure une réponse clinique et une tolérabilité optimales.

Traitement d'appoint du trouble dépressif majeur (TDM)

La gamme posologique qui a été évaluée pour le traitement d'appoint du TDM lors des études cliniques était de 1 à 3 mg/jour. Aucun bienfait additionnel n'a été démontré lors de l'utilisation de doses supérieures à 2 mg/jour (voir ÉTUDES CLINIQUES, Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude, Traitement d'appoint du trouble dépressif majeur [TDM]). Il faut réévaluer périodiquement s'il convient de poursuivre le traitement et si sa posologie est appropriée.

On ignore la durée requise du traitement d'appoint par REXULTI. Lorsque REXULTI est prescrit en appoint à des antidépresseurs pour traiter un TDM, ce doit être pour la période la plus brève qui est cliniquement indiquée (voir ÉTUDES CLINIQUES, Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude, Traitement d'appoint du trouble dépressif majeur [TDM]).

La posologie initiale de REXULTI recommandée pour le traitement d'appoint du TDM est de 0,5 ou 1 mg, 1 fois par jour, par voie orale avec ou sans aliments.

Il faut porter la posologie à 1 mg, 1 fois par jour, puis à 2 mg, 1 fois par jour (posologie recommandée). Les augmentations de la dose doivent être effectuées à 1 semaine d'intervalle, selon la réponse clinique du patient et la tolérabilité du médicament. La dose maximale recommandée est de 2 mg, 1 fois par jour.

4.3 Administration

REXULTI peut être pris avec ou sans aliments, une fois par jour.

Remplacement d'un autre antipsychotique

Aucune donnée n'a été recueillie systématiquement pour étudier de façon précise le remplacement d'autres antipsychotiques par REXULTI chez les patients atteints de schizophrénie ou d'un TDM ou l'administration concomitante de REXULTI avec d'autres antipsychotiques. Bien que l'arrêt immédiat du premier antipsychotique soit acceptable chez certains patients atteints de schizophrénie ou d'un TDM, un arrêt progressif peut être plus approprié chez d'autres. Quel que soit le cas, il faut réduire au minimum la période de prise concomitante des deux antipsychotiques.

4.4 Dose oubliée

Si le patient oublie une dose, il doit la prendre le plus vite possible à moins qu'il ne soit bientôt l'heure de prendre la dose suivante. Il ne doit jamais prendre une double dose.

5 SURDOSAGE

Les données d'études cliniques sur le surdosage par REXULTI chez l'humain sont limitées. La surveillance par électrocardiographie (ECG) est recommandée en cas de surdosage.

Pour la prise en charge d'un cas présumé de surdosage du médicament, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET EMBALLAGE

Tableau 3 : Formes posologiques, concentrations, composition, et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / teneur	Ingrédients non-médicinaux
Orale	Comprimé, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg	amidon de maïs, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose à faible substitution, hypromellose, lactose monohydraté, oxyde de fer jaune (0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg), oxyde de fer rouge (0,25 mg, 0,5 mg, 3 mg), oxyde ferrosoferrique (0,25 mg, 2 mg, 3 mg), stéarate de magnésium, talc

REXULTI est offert en flacons de 30 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 comprimés. Les comprimés REXULTI sont offerts dans les teneurs suivantes :

Tableau 4 : Présentation des comprimés REXULTI

Teneur du comprimé	Couleur et forme du comprimé	**Inscriptions figurant sur le comprimé** (l'inscription « BRX » est gravée d'un côté, et la teneur, de l'autre)
0,25 mg	Brun pâle, pelliculé Rond, légèrement convexe et à bords biseautés	« BRX » et « 0.25 »
0,5 mg	Orange pâle, pelliculé Rond, légèrement convexe et à bords biseautés	« BRX » et « 0.5 »
1 mg	Jaune pâle, pelliculé Rond, légèrement convexe et à bords biseautés	« BRX » et « 1 »
2 mg	Vert pâle, pelliculé Rond, légèrement convexe et à bords biseautés	« BRX » et « 2 »
3 mg	Violet pâle, pelliculé Rond, légèrement convexe et à bords biseautés	« BRX » et « 3 »
4 mg	Blanc, pelliculé Rond, légèrement convexe et à bords biseautés	« BRX » et « 4 »

REXULTI renferme les ingrédients inactifs suivants : amidon de maïs, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose à faible substitution, hypromellose, lactose monohydraté, oxyde de fer jaune (0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg), oxyde de fer rouge (0,25 mg, 0,5 mg, 3 mg), oxyde ferrosoferrique (0,25 mg, 2 mg, 3 mg), stéarate de magnésium, talc.
Colorants : dioxyde de titane, oxyde de fer jaune (0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg), oxyde de fer rouge (0,25 mg, 0,5 mg, 3 mg) et oxyde ferrosoferrique (0,25 mg, 2 mg, 3 mg).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez voir l'ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » au début de la PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.

Généralités

Régulation de la température corporelle
Les antipsychotiques peuvent perturber la capacité de l'organisme à réduire la température centrale du corps. Il est recommandé de faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit REXULTI à des patients exposés à des conditions susceptibles de favoriser l'élévation de la température centrale (p. ex., activité physique intense, exposition à une chaleur extrême, administration concomitante de médicaments à action anticholinergique ou déshydratation).

Chutes
Les antipsychotiques, y compris REXULTI, peuvent causer de la somnolence, de l'hypotension orthostatique, de l'instabilité motrice et sensorielle, qui peuvent occasionner des chutes et, par conséquent, des fractures ou d'autres blessures. Chez les patients souffrant de maladies, d'affections ou encore prenant des médicaments qui peuvent exacerber ces effets, il faut procéder à des évaluations exhaustives du risque de chutes lorsqu'on amorce un traitement antipsychotique et de façon récurrente chez les patients qui suivent un traitement antipsychotique au long cours.

Système cardiovasculaire

Hypotension orthostatique
Au cours des études cliniques contrôlées par placebo de courte durée sur REXULTI menées auprès de patients atteints de schizophrénie, les effets indésirables liés à l'hypotension orthostatique observés chez les patients traités par REXULTI, comparativement aux sujets sous placebo, et leur fréquence étaient les suivants : étourdissements (2,3 % vs 1,4 %), hypotension orthostatique (0,4 % vs 0,2 %) et syncope (0,1 % vs 0 %). Lors des études cliniques contrôlées par placebo de courte durée menées sur le traitement par REXULTI + antidépresseur auprès de sujets atteints d'un TDM, les effets indésirables liés à l'hypotension orthostatique observés chez les sujets sous REXULTI et leurs fréquences étaient les suivants, comparativement à ceux observés chez les sujets sous placebo + antidépresseur : étourdissements (2,6 % vs 1,6 %), étourdissements orthostatiques (0,1 % vs 0,4 %), hypotension orthostatique (0,1 % vs 0 %) et syncope (0,1 % vs 0,4 %).

Les effets indésirables associés à l'hypotension orthostatique peuvent comprendre les étourdissements, la sensation de tête légère et la tachycardie. De façon générale, ces risques sont les plus élevés au début du traitement et durant l'augmentation graduelle de la dose. Les patients qui sont exposés à un risque accru d'apparition de ces effets indésirables ou de complications de l'hypotension comprennent les patients déshydratés, présentant une hypovolémie, suivant un traitement antihypertenseur, ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire (p. ex., insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, ischémie ou anomalies de la conduction) ou de maladie vasculaire cérébrale, ainsi que les patients qui n'ont jamais été traités par un antipsychotique. Chez de tels patients, il convient d'envisager l'emploi d'une faible dose de départ, d'augmenter graduellement et lentement la dose et de surveiller les signes vitaux orthostatiques.

Les patients ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou de maladie

cardiovasculaire instable ont été exclus des essais cliniques.

Intervalle QT
Les effets de REXULTI sur les intervalles QT et QTc ont été évalués dans le cadre d'une étude visant l'analyse des paramètres électrocardiographiques (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie, Électrophysiologie cardiaque). Durant cette étude, 147 patients atteints de schizophrénie dont l'état était cliniquement stable ont reçu REXULTI à raison d'une dose thérapeutique de 4 mg/jour ou d'une dose suprathérapeutique de 12 mg/jour pendant 11 jours. Le 11e jour, la variation moyenne maximale par rapport à la valeur initiale, corrigée en fonction du placebo, de l'intervalle QTcI s'est établie à 8,3 ms (intervalle de confiance [IC] à 90 %; 3,7, 12,9) 6 heures après l'administration du brexpiprazole dans le groupe traité à 4 mg/jour (N = 62) et à 3,1 ms (IC à 90 %; -1,7, 8,0) 4 heures après l'administration du brexpiprazole dans le groupe traité à 12 mg/jour (N = 53).

L'allongement de l'intervalle QTc peut entraîner une hausse du risque d'arythmie ventriculaire, dont la torsade de pointes. La torsade de pointes est une forme de tachyarythmie ventriculaire polymorphe. En général, le risque de torsade de pointes augmente avec l'importance de l'allongement de l'intervalle QTc causé par le médicament. La torsade de pointes peut être asymptomatique ou se manifester par des étourdissements, des palpitations, une syncope ou des convulsions. Si elle persiste, la torsade de pointes peut dégénérer en fibrillation ventriculaire et causer la mort subite d'origine cardiaque.

Une attention particulière s'avère nécessaire lorsque REXULTI est prescrit à un patient que l'on croit être exposé à un risque accru de torsade de pointes pendant le traitement par un médicament qui allonge l'intervalle QTc (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Dans la population générale, les facteurs de risque de torsade de pointes comprennent, sans s'y limiter : l'appartenance au sexe féminin; le fait d'avoir au moins 65 ans; un intervalle QT/QTc plus long que la normale au départ; la présence de variantes génétiques qui ont une incidence sur les canaux ioniques cardiaques ou les protéines de régulation, particulièrement le syndrome du QT long congénital; des antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque survenue avant l'âge de 50 ans; une cardiopathie (p. ex., ischémie ou infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, cardiomyopathie, trouble de la conduction); des antécédents d'arythmies; un déséquilibre électrolytique (p. ex., hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie) ou des états donnant lieu à un déséquilibre électrolytique (p. ex., vomissements persistants, trouble alimentaire); une bradycardie; un accident neurologique aigu (p. ex., hémorragie intracrânienne ou sous-arachnoïdienne, accident vasculaire cérébral, traumatisme intracrânien); le diabète et une neuropathie autonome.

Les professionnels de la santé qui prescrivent des médicaments allongeant l'intervalle QTc doivent renseigner leurs patients sur la nature et les conséquences des variations électrocardiographiques, les maladies et les troubles sous-jacents considérés comme des facteurs de risque, les interactions médicamenteuses établies ou prévisibles, les symptômes évocateurs d'une arythmie et les stratégies de prise en charge du risque; ils doivent également leur fournir toute autre information pertinente concernant l'utilisation du médicament. Il faut conseiller au patient d'informer immédiatement son médecin s'il ressent un nouveau malaise ou une nouvelle douleur à la poitrine, un changement de fréquence cardiaque, des palpitations, des étourdissements ou une sensation de tête légère, s'il s'évanouit ou s'il commence à prendre de nouveaux médicaments ou modifie un traitement médicamenteux en cours.

<u>Dépendance/tolérance</u>

Le brexpiprazole n’a pas fait l’objet d’études systématiques chez les humains en ce qui a trait au risque d’abus, à la tolérance ou à la dépendance physique. Au cours d’études sur la pharmacodépendance chez l’animal, on n’a pas observé de symptômes de sevrage après l’arrêt subit du médicament chez le rat et le singe, ni d’auto-administration fréquente de brexpiprazole chez le singe. Bien que les études cliniques n’aient révélé aucune tendance aux conduites toxicophiles, ces observations n’étaient pas systématiques et il est impossible de prédire, en se basant sur cette expérience limitée, dans quelle mesure un médicament agissant sur le SNC pourra être mal utilisé, détourné de son usage prévu ou utilisé de façon abusive une fois qu’il aura été commercialisé. Par conséquent, les patients doivent faire l’objet d’une évaluation rigoureuse visant à déceler tout antécédent d’abus de drogue et, le cas échéant, il faut être à l’affût des signes de mauvais usage ou d’usage abusif de REXULTI (p. ex., apparition d’une tolérance, augmentation de la dose, conduites toxicophiles).

<u>Système endocrinien/métabolisme</u>

Hyperglycémie et diabète

Durant les études contrôlées par placebo de courte durée et les études réalisées en mode ouvert de longue durée sur REXULTI, des cas d’hyperglycémie ont été signalés parmi les patients traités par ce médicament. Une acidocétose diabétique s’est manifestée chez des patients ne présentant pas d’antécédents connus d’hyperglycémie. Par conséquent, on doit mesurer la glycémie et le poids corporel des patients avant le début du traitement, puis périodiquement par la suite.

La possibilité d’un risque sous-jacent plus élevé de diabète chez les patients atteints de schizophrénie et l’incidence croissante du diabète dans la population générale compliquent l’évaluation du lien entre la prise d’un antipsychotique atypique et les anomalies de la glycémie. Compte tenu de ces facteurs confusionnels, le lien entre la prise d’un antipsychotique atypique et la survenue d’événements indésirables liés à l’hyperglycémie n’a pas encore été complètement élucidé. Toutefois, des études épidémiologiques n’incluant pas REXULTI semblent indiquer un risque accru d’événements indésirables liés à l’hyperglycémie apparue en cours de traitement chez les patients recevant des antipsychotiques atypiques. Comme REXULTI n’avait pas encore été commercialisé au moment de ces études, on ignore si ce risque accru est associé au brexpiprazole. On ne dispose d’aucune estimation précise du risque d’événements indésirables liés à l’hyperglycémie durant l’emploi des antipsychotiques atypiques.

On doit mesurer la glycémie et le poids corporel des patients avant le début du traitement, puis périodiquement par la suite. Les symptômes évocateurs d’une hyperglycémie, notamment la polydipsie, la polyurie, la polyphagie et la faiblesse doivent également faire l’objet d’une surveillance chez les patients recevant des antipsychotiques atypiques. Il faut soumettre les patients qui présentent des symptômes d’hyperglycémie pendant le traitement par un antipsychotique atypique à un test de glycémie à jeun. Dans certains cas, la glycémie est revenue à la normale après l’arrêt du traitement par l’antipsychotique atypique en cause; cependant, certains patients ont dû poursuivre un traitement antidiabétique malgré l’arrêt du médicament soupçonné. Les patients présentant des facteurs de risque de diabète (p. ex., obésité, antécédents familiaux de diabète) doivent subir un test de glycémie à jeun au début du traitement et à intervalles réguliers par la suite. Il convient de surveiller régulièrement les patients qui commencent un traitement par un antipsychotique atypique et chez qui un diagnostic de diabète a été posé afin de déceler toute détérioration de l’équilibre glycémique.

Gain de poids
Les antipsychotiques ont été associés à des modifications d'ordre métabolique, dont le gain de poids. Une surveillance clinique du poids est recommandée (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Gain de poids).

Dyslipidémie
Des modifications indésirables des concentrations de lipides ont été observées chez des sujets traités au moyen d'antipsychotiques atypiques. Par conséquent, la lipidémie à jeun des patients doit être mesurée avant le début du traitement et de façon périodique au cours de celui-ci (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives, Lipidémie à jeun).

Hyperprolactinémie
Comme avec d'autres antipsychotiques, REXULTI peut augmenter le taux de prolactine. Les hausses associées au traitement par REXULTI sont généralement légères et peuvent s'atténuer durant le traitement. Dans de rares cas, l'effet peut toutefois persister lors d'une administration prolongée du médicament (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives, Prolactine).

L'hyperprolactinémie peut supprimer la GnRH (hormone de libération de la gonadotrophine) hypothalamique, entraînant une réduction de la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires, ce qui, à son tour, peut inhiber la fonction reproductive en portant atteinte à la stéroïdogenèse gonadique tant chez les femmes que chez les hommes. Une galactorrhée, une aménorrhée, une gynécomastie et une impuissance ont été signalées chez des patients traités par des composés qui augmentent le taux de prolactine. Une hyperprolactinémie de longue date, lorsqu'elle est associée à un hypogonadisme, peut entraîner une diminution de la densité osseuse, chez les femmes comme chez les hommes.

D'après les expériences réalisées sur des cultures tissulaires, un tiers environ des cancers du sein chez l'humain sont dépendants de la prolactine *in vitro*, un facteur qui peut se révéler important si l'on envisage l'administration de ces médicaments à une personne chez qui un cancer du sein a déjà été dépisté. Comme il arrive souvent avec ces composés qui augmentent la libération de prolactine, une augmentation des cancers de la glande mammaire a été observée lors d'une étude de carcinogénicité portant sur REXULTI chez des souris (voir TOXICOLOGIE NON CLINIQUE). Compte tenu des différences physiologiques entre les rats et les humains sur le plan de la prolactine, la signification clinique de ces observations reste floue. À ce jour, aucune étude clinique ou épidémiologique n'a mis en évidence une association entre l'administration prolongée de médicaments stimulant la libération de prolactine et la tumorogenèse mammaire.

Appareil génito-urinaire

Bien qu'aucun cas de priapisme ne soit survenu au cours des études cliniques portant sur REXULTI, de rares cas de priapisme ont été associés à la prise d'antipsychotiques. Cet effet indésirable, qui est également associé à d'autres psychotropes, ne semblait pas être lié à la dose et n'était pas corrélé à la durée du traitement.

Hématologique

Durant les études cliniques et/ou après la commercialisation, on a fait état de cas de leucopénie/neutropénie ayant un lien temporel avec l'utilisation d'agents antipsychotiques. Des

cas d'agranulocytose ont également été signalés. Il est donc recommandé d'effectuer un hémogramme avant la mise en route du traitement par REXULTI, puis périodiquement au cours du traitement.

Les facteurs de risque possibles de leucopénie/neutropénie comprennent la présence préalable d'un faible nombre de globules blancs et des antécédents de leucopénie/neutropénie d'origine médicamenteuse. Durant les premiers mois du traitement, il faut réaliser de fréquents hémogrammes chez les patients ayant des antécédents cliniquement significatifs de diminution du nombre de globules blancs ou de leucopénie/neutropénie d'origine médicamenteuse. Il faut envisager l'arrêt du traitement par REXULTI au premier signe de diminution cliniquement significative du nombre de globules blancs en l'absence d'autres facteurs étiologiques.

On doit surveiller étroitement les patients qui présentent une neutropénie cliniquement significative afin de détecter l'apparition de fièvre ou d'autres symptômes ou signes d'infection et instaurer promptement un traitement le cas échéant. On doit cesser le traitement par REXULTI chez les patients présentant une neutropénie grave (nombre absolu de neutrophiles $< 1 \times 10^9$/L) et surveiller le nombre de globules blancs jusqu'à leur remontée.

Thromboembolie veineuse
On a signalé des cas de thromboembolie veineuse (TEV), y compris d'embolie pulmonaire mortelle, associés à des antipsychotiques, y compris REXULTI, dans des rapports de cas et/ou des études d'observation. Au moment de prescrire REXULTI, le clinicien doit déterminer tous les facteurs de risque potentiels de TEV et prendre des mesures préventives.

<u>Système immunitaire</u>

Hypersensibilité
Des réactions d'hypersensibilité graves, comme des réactions anaphylactiques, un œdème de Quincke, une enflure du visage, une éruption cutanée et une urticaire, ont été spontanément rapportées depuis que REXULTI est commercialisé (voir les sections CONTRE-INDICATIONS et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés après la mise en marché).

Éruptions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux
On a signalé dans le cadre de la pharmacovigilance des cas d'éruptions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux en association avec des antipsychotiques atypiques comme le brexpiprazole.

<u>Système nerveux</u>

Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)
Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) est un ensemble potentiellement mortel de symptômes qui a été observé avec l'emploi d'antipsychotiques, y compris le brexpiprazole.

Les manifestations cliniques du SMN sont hyperthermie, raideur musculaire, altération de l'état mental et signes d'instabilité du système nerveux autonome (irrégularité du pouls ou de la tension artérielle, tachycardie, diaphorèse et dysrythmie cardiaque). D'autres signes cliniques peuvent également se manifester : taux élevé de créatine phosphokinase (CPK), myoglobinurie (rhabdomyolyse) et insuffisance rénale aiguë.

Pour poser le diagnostic, il est important de reconnaître les cas où le tableau clinique comprend

à la fois une affection grave (p. ex., une pneumonie, une infection généralisée, etc.) et des signes et symptômes extrapyramidaux non traités ou mal traités. Lors du diagnostic différentiel, il faut envisager également la possibilité d'un syndrome anticholinergique central, d'un coup de chaleur, d'une fièvre médicamenteuse et d'une atteinte primaire du système nerveux central.

La prise en charge du SMN doit comprendre : 1) arrêt immédiat de tous les antipsychotiques, dont REXULTI et de tout autre médicament non essentiel; 2) traitement symptomatique intensif et surveillance médicale; 3) traitement des affections concomitantes graves pour lesquelles il existe un traitement spécifique. Il n'y a pas de consensus quant au traitement médicamenteux d'un SMN non compliqué.

Si le patient a besoin d'un traitement antipsychotique après s'être rétabli du SMN, la reprise éventuelle d'un traitement médicamenteux doit être évaluée soigneusement. Il faut également surveiller le patient de très près, car des récidives de SMN ont été rapportées.

Dyskinésie tardive
Il arrive qu'un syndrome de dyskinésie, caractérisé par des mouvements dyskinétiques involontaires, et parfois irréversible, apparaisse chez les patients traités par des antipsychotiques. Même si la prévalence de ce syndrome est plus forte chez les personnes âgées, plus particulièrement chez les femmes âgées, il est impossible de se fier à ces estimations pour déterminer, à l'instauration du traitement antipsychotique, quels patients risquent de présenter ce syndrome. On ignore si les antipsychotiques diffèrent sur le plan du risque de dyskinésie tardive.

Le risque de dyskinésie tardive et la probabilité que celle-ci devienne irréversible augmentent avec la durée du traitement et la quantité cumulative totale administrée au patient. Le syndrome peut néanmoins apparaître, bien que beaucoup plus rarement, après des périodes de traitement relativement brèves à faible dose.

On ne connaît aucun traitement pour les cas de dyskinésie tardive confirmée, bien que l'arrêt du traitement antipsychotique puisse donner lieu à une rémission partielle ou complète. Toutefois, le traitement antipsychotique lui-même peut inhiber complètement ou partiellement les signes et symptômes du syndrome et ainsi masquer le processus sous-jacent. On ignore les effets de l'inhibition des symptômes sur l'évolution à long terme du syndrome.

Compte tenu de ces observations, REXULTI doit être prescrit de façon à réduire au minimum le risque de dyskinésie tardive. Les traitements antipsychotiques chroniques doivent généralement être réservés aux patients atteints d'une maladie chronique qui (1) répond aux agents antipsychotiques et (2) dans les cas où des traitements de rechange aussi efficaces, mais potentiellement moins néfastes ne puissent être offerts ou ne conviennent pas. Chez les patients qui ont besoin d'un traitement de longue durée, il faut administrer la dose la plus faible durant la plus courte période de temps permettant d'obtenir une réponse clinique satisfaisante. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée périodiquement.

Si des signes et symptômes de dyskinésie tardive se manifestent pendant le traitement par REXULTI, il faut envisager l'arrêt du traitement. Toutefois, certains patients peuvent avoir besoin d'un traitement par REXULTI malgré la présence d'une dyskinésie tardive.

Convulsions
Comme c'est le cas avec d'autres antipsychotiques, il faut être prudent lorsqu'on administre REXULTI à des patients ayant des antécédents de convulsions ou atteints de troubles qui

abaissent le seuil convulsif. Depuis que REXULTI est commercialisé, des cas de convulsion ont été rapportés chez des patients ayant pris cet agent. Ces troubles peuvent être plus fréquents dans la population âgée de 65 ans et plus. (Voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés après la mise en marché).

Effet possible sur les fonctions cognitive et motrice
Comme d'autres antipsychotiques, REXULTI peut altérer le jugement, la pensée ou les habiletés motrices. Comme REXULTI peut causer de la somnolence et altérer les aptitudes motrices, il faut recommander aux patients d'éviter les activités exigeant de la vigilance, telles que faire fonctionner une machine dangereuse, y compris un véhicule à moteur, jusqu'à ce qu'ils aient constaté que le traitement par REXULTI n'altère pas leurs facultés.

Psychiatrie

Suicide
Depuis que REXULTI est commercialisé, des cas de suicide réussi, de tentative de suicide, de comportement suicidaire ou d'idées suicidaires ont été rapportés chez des patients prenant cet agent. La tentative de suicide est un risque inhérent aux troubles psychotiques et au TDM. De plus, il arrive que la dépression soit concomitante à la schizophrénie. Le risque d'événements de type suicidaire associé à un épisode dépressif peut persister jusqu'à la rémission. D'après l'expérience clinique générale acquise à ce jour, le risque de suicide peut augmenter au cours des premiers stades du rétablissement des patients. Le traitement médicamenteux des patients exposés à un risque suicidaire élevé exige donc un suivi étroit et une prise en charge clinique appropriée. Pour réduire le risque de surdosage, il faut prescrire la plus petite quantité de comprimés REXULTI nécessaire pour une prise en charge satisfaisante. (Voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés après la mise en marché).

Comportements impulsifs et compulsifs
Dans le cadre de la pharmacovigilance, de très rares cas de troubles du contrôle des impulsions y compris le jeu pathologique, le magasinage compulsif, l'hyperphagie, l'hypersexualité et d'autres comportements compulsifs ont été rapportés chez des patients traités par le brexpiprazole. Les patients ayant des antécédents de troubles du contrôle des impulsions présentent un risque accru et doivent faire l'objet d'une étroite surveillance. Étant donné que les patients peuvent ne pas reconnaître ces comportements comme étant anormaux, il importe que les prescripteurs s'informent précisément auprès des patients ou de leurs aidants pour savoir si de nouveaux troubles du contrôle des impulsions sont apparus ou ont augmenté ou si d'autres comportements compulsifs se sont manifestés durant le traitement par le brexpiprazole. Il faut savoir que les symptômes de troubles du contrôle des impulsions peuvent être associés à l'affection sous-jacente. S'ils ne sont pas reconnus, les comportements compulsifs peuvent amener le patient à se faire du mal ou à faire du mal à autrui. Il faut envisager de réduire la dose du médicament ou d'interrompre le traitement si le patient développe de tels comportements lors de son traitement par le brexpiprazole.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Effets tératogènes

Aucune étude adéquate et bien contrôlée de REXULTI n'a été menée chez des femmes enceintes. On ignore si REXULTI est nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré aux femmes enceintes ou s'il peut altérer la capacité reproductrice.

Des études chez l'animal ont démontré que le brexpiprazole n'était pas tératogène et n'exerçait pas d'effets nocifs sur le développement lorsqu'il était administré à des rates et à des lapines gravides à des doses 24 et 49 fois, respectivement, supérieures à la dose maximale recommandée chez l'humain, qui s'établit à 4 mg/jour pour un patient de 60 kg, d'après la surface corporelle en mg/m^2 (voir TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicité pour la reproduction). Au cours d'une étude menée chez des rates gravides et en lactation, une augmentation de la mortinatalité et de la mortalité a été observée chez les petits de mères traitées à des doses égales ou supérieures à 10 mg/kg/jour (c.-à-d. 24 fois la dose maximale recommandée chez l'humain en fonction de la surface corporelle en mg/m^2).

Effets non tératogènes
Les nouveau-nés exposés à des antipsychotiques durant le troisième trimestre de la grossesse présentent un risque de symptômes extrapyramidaux et/ou de symptômes de sevrage après la naissance. On a signalé des cas d'agitation, d'hypertonie, d'hypotonie, de tremblements, de somnolence, de détresse respiratoire et de trouble alimentaire chez ces nouveau-nés. Ces complications ont été de gravité variable; dans certains cas, les symptômes sont disparus spontanément, alors que dans d'autres cas, des soins médicaux intensifs et une hospitalisation prolongée ont été nécessaires.

REXULTI ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés chez la mère l'emportent clairement sur les risques pour le fœtus.

Travail et accouchement : On ne connaît pas les effets de REXULTI sur le travail et l'accouchement chez les humains. La parturition chez la rate n'a pas été modifiée par le brexpiprazole.

7.1.2 Allaitement

On a observé que REXULTI était excrété dans le lait des rates. On ignore si REXULTI ou ses métabolites passent dans le lait maternel humain. Étant donné qu'il y a un risque d'effets indésirables graves chez les nourrissons, on conseille aux femmes qui reçoivent REXULTI de ne pas allaiter.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de REXULTI n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans, et son emploi n'est pas recommandé chez ces derniers.

On a observé un gain de poids en lien avec l'administration d'antipsychotiques atypiques à des enfants et à des adolescents. Indépendamment de tout effet particulier lié au médicament, un gain de poids peut être associé à des altérations d'autres paramètres métaboliques (p. ex., glycémie et métabolisme lipidique). Un poids et un état métabolique anormaux au cours de l'enfance peuvent avoir des effets indésirables sur la santé cardiovasculaire à l'âge adulte. Le gain de poids et les effets indésirables touchant d'autres paramètres métaboliques associés aux antipsychotiques atypiques peuvent être plus fréquents ou plus graves chez les enfants et les adolescents que chez les adultes.

L’innocuité à long terme (incluant les effets cardiométaboliques et les effets sur la croissance, la maturation et le développement comportemental chez les patients de moins de 18 ans) n’a pas été systématiquement évaluée.

7.1.4 Personnes âgées

Les études cliniques sur REXULTI ne comptaient pas un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus pour permettre de déterminer si leur réponse au médicament est différente de celle des sujets plus jeunes. De façon générale, la détermination de la dose convenant aux patients âgés exige de la prudence. On doit habituellement amorcer le traitement au moyen de la plus faible dose de la gamme posologique et tenir compte de la fréquence accrue d’altération des fonctions hépatique, rénale et cardiaque et de la présence d’affections et de traitements concomitants (voir l’ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » et MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

7.1.5 Utilisation chez les patients âgés atteints de démence

Mortalité globale
Le taux de mortalité a été plus élevé chez les patients âgés atteints de démence traités par des antipsychotiques atypiques que chez ceux qui recevaient un placebo selon une méta-analyse de treize essais contrôlés par placebo portant sur divers antipsychotiques atypiques. REXULTI n’est pas indiqué chez les patients atteints de démence (p. ex., de psychose liée à la démence) (voir l’ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »).

Événements indésirables cérébrovasculaires, y compris l’AVC, chez les patients âgés atteints de démence
Lors des études contrôlées par placebo portant sur le traitement par certains antipsychotiques atypiques chez des sujets âgés atteints de démence, on a observé une fréquence plus élevée d’événements indésirables cérébrovasculaires (accidents vasculaires cérébraux et accidents ischémiques transitoires), y compris de cas mortels, comparativement aux sujets recevant le placebo. On ne dispose pas de suffisamment de données sur REXULTI pour établir s’il est associé à un risque accru d’événements cérébrovasculaires. REXULTI n’est pas indiqué chez les patients atteints de démence (p. ex., d’une psychose liée à la démence) (voir l’ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »).

Dysphagie
La dysmotilité œsophagienne et l’aspiration ont été associées à la prise d’antipsychotiques, dont REXULTI. La pneumonie par aspiration est une cause courante de morbidité et de mortalité chez les patients âgés, particulièrement ceux atteints de démence avancée de type Alzheimer. REXULTI et les autres antipsychotiques doivent être administrés avec prudence aux patients présentant un risque de pneumonie par aspiration.

7.1.6 Patients atteints d’insuffisance hépatique

Chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique modérée à grave (score de Child-Pugh ≥ 7) et qui sont atteints d’un TDM, la dose maximale recommandée est de 1,25 mg, 1 fois par jour, et chez ceux qui sont atteints de schizophrénie, elle est de 3 mg, 1 fois par jour (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques; MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques).

7.1.7 Patients atteints d’insuffisance rénale

Chez les patients qui présentent une insuffisance rénale modérée à grave ou terminale (clairance de la créatinine [Cl_{Cr}] < 60 mL/minute) et qui sont atteints d’un TDM, la dose maximale recommandée est de 1,25 mg, 1 fois par jour, et chez ceux qui sont atteints de schizophrénie, elle est de 3 mg, 1 fois par jour (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques; MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques).

7.1.8 Métaboliseurs lents des substrats de la CYP2D6

L’ajustement de la dose de REXULTI est recommandé chez les patients qui sont connus pour être des métaboliseurs lents des substrats de l’isoenzyme 2D6 du cytochrome P450 (CYP2D6) (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques; MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques).

7.1.9 Lactose

Les comprimés REXULTI contiennent du lactose. Il faut en tenir compte au moment de prescrire REXULTI à des patients présentant les troubles héréditaires rares suivants : intolérance au galactose, déficit en lactase ou syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables associés à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Études contrôlées par placebo de courte ou de longue durée menées auprès d'adultes atteints de schizophrénie

Les résultats qui suivent sont fondés sur deux études cliniques de 6 semaines, contrôlées par placebo et à doses fixes ainsi qu'une étude de longue durée de 52 semaines, contrôlée par placebo et menée à double insu avec répartition aléatoire et phase de sevrage portant sur la schizophrénie, au cours desquelles REXULTI a été administré 1 fois par jour à des doses allant de 1 à 4 mg. Ces études sont respectivement désignées « Étude 1 », « Étude 2 » et « Étude 3 ». Dans les Études 1 et 2, 852 patients ont reçu REXULTI à des doses quotidiennes fixes de 1, 2 ou 4 mg, et 368 patients ont reçu un placebo. Dans l'Étude 3, après avoir franchi une période de stabilisation en mode ouvert d'une durée allant jusqu'à 36 semaines, 97 patients ont reçu REXULTI à des doses quotidiennes flexibles allant de 1 à 4 mg, et 104 patients ont reçu un placebo durant la période menée à double insu avec répartition aléatoire et phase de sevrage; la dose quotidienne moyenne de REXULTI s'établissait à 3,6 mg au moment de la dernière visite prévue dans le cadre de l'étude. On a mis fin à cette étude au terme d'une analyse intermédiaire ayant démontré l'efficacité du traitement, et seulement 23 patients (11 %), dont 14 faisant partie du groupe REXULTI et 9 faisant partie du groupe placebo ont participé jusqu'à la fin à la période de 52 semaines à double insu contrôlée par placebo.

Par ailleurs, des données d'innocuité ont été recueillies pour 1265 patients ayant participé à des études ouvertes non contrôlées, au cours desquelles ils ont reçu REXULTI à des doses quotidiennes de 1 à 4 mg; 604 patients ont participé aux études ouvertes durant au moins 26 semaines, et 372 patients, durant au moins 52 semaines.

Événements indésirables signalés le plus souvent : Aucun événement indésirable courant n'a satisfait au critère de fréquence ≥ 5 % et au moins 2 fois plus élevée que celle observée avec le placebo au cours des Études 1 et 2, soit les études contrôlées par placebo et à doses fixes de 6 semaines, et de l'Étude 3, durant la période menée à double insu avec répartition aléatoire et phase de sevrage.

Événements indésirables qui ont justifié l'arrêt du traitement : Au total, 7,8 % (67/852) des sujets traités par REXULTI et 14,7 % (54/368) de ceux ayant reçu le placebo ont cessé la prise du médicament en raison d'événements indésirables. Aucun des événements indésirables associés à l'arrêt du traitement chez les sujets ayant reçu REXULTI n'avait une fréquence supérieure à 2 % et d'au moins le double de celle observée avec le placebo.

Les événements indésirables associés à REXULTI (fréquence d'au moins 2 % et supérieure à celle relevée avec le placebo) qui sont survenus au cours du traitement de courte durée (jusqu'à 6 semaines chez les sujets atteints de schizophrénie) sont présentés au Tableau 5.

Tableau 5 : EIT signalés à une fréquence de 2 % ou plus dans n'importe quel groupe de traitement par le brexpiprazole et supérieure à la fréquence relevée dans le groupe placebo dans les Études 1 et 2 (études contrôlées par placebo et à doses fixes de 6 semaines dans la schizophrénie)

	Brexpiprazole (mg/jour)				**Placebo (N = 368) %**
Appareil – Organe – Classe **Terme recommandé par MedDRA**	**1 mg (N = 120) %**	**2 mg (N = 368) %**	**4 mg (N = 364) %**	**TOUS (N = 852) %**	
Troubles gastro-intestinaux					
Diarrhée	1 %	3 %	3 %	3 %	2 %
Dyspepsie	6 %	2 %	3 %	3 %	2 %
Sécheresse buccale	1 %	2 %	2 %	2 %	1 %
Douleur épigastrique	0 %	1 %	2 %	1 %	1 %
Évaluations					
Gain de poids	3 %	4 %	4 %	4 %	2 %
Hausse du taux de créatine kinase	4 %	2 %	2 %	2 %	1 %
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif					
Dorsalgie	1 %	2 %	3 %	2 %	2 %
Douleur aux extrémités	3 %	2 %	2 %	2 %	1 %
Myalgie	2 %	1 %	1 %	1 %	1 %
Troubles du système nerveux					
Acathésie	4 %	5 %	7 %	6 %	5 %
Tremblements	2 %	2 %	3 %	3 %	1 %
Sédation	2 %	2 %	3 %	2 %	1 %
Étourdissements	2 %	1 %	3 %	2 %	1 %
Troubles psychiatriques					
Agitation	0 %	1 %	2 %	1 %	1 %
Affections des tissus cutanés et sous-cutanés					
Éruption cutanée	3 %	2 %	1 %	2 %	< 1 %

Dans l'Étude 3 menée à plus long terme avec répartition aléatoire et phase de sevrage, le profil général d'événements indésirables survenus durant le traitement au cours de la phase initiale de 12 à 36 semaines de traitement à simple insu par REXULTI était comparable à celui ayant été caractérisé lors des Études 1 et 2 contrôlées par placebo et à doses fixes de 6 semaines décrites précédemment. Durant la période de l'Étude 3 menée à double insu avec répartition aléatoire et phase de sevrage, seulement un effet indésirable potentiellement lié au médicament est survenu à une fréquence supérieure à 2 % et d'au moins le double de celle observée avec le placebo (tremblements, 3 %). On n'a pas relevé d'autres préoccupations relatives à l'innocuité, mais précisons que l'exposition durant la phase à double insu était limitée (97 patients sous REXULTI et 104 sous placebo; globalement, environ 40 % d'entre eux ont participé à l'étude pendant au moins 6 mois, et 11 %, pendant les 52 semaines qu'a duré l'étude).

<u>Études cliniques contrôlées par placebo de courte durée menées auprès d'adultes ayant reçu REXULTI pour le traitement d'appoint du TDM</u>

Les résultats suivants proviennent de quatre études de phase III de 6 semaines contrôlées par placebo (études 331-10-228, 331-10-227, 331-13-214 et 331-12-282), qui seront désignées respectivement « Étude 4 », « Étude 5 », « Étude 6 » et « Étude 7 » ci-après. Dans trois d'entre elles, REXULTI a été administré à des doses fixes et dans la quatrième, qui comportait un traitement actif de référence, il a été administré à des doses flexibles.

En tout, 1032 patients ont reçu REXULTI lors de ces études de 6 semaines. Dans les Études 4, 5 et 6, les patients ont reçu en appoint au traitement antidépresseur (TAD) en cours une dose quotidienne fixe de REXULTI de 1, 2 ou 3 mg (n = 835) ou un placebo (n = 613). Dans l'Étude 7, les patients ont reçu en appoint à leur TAD des doses quotidiennes flexibles de REXULTI comprises entre 2 et 3 mg (n = 197), un traitement de référence actif (n = 100) ou un placebo (n = 206). Dans cette étude, la dose quotidienne moyenne de REXULTI lors de la dernière visite était de 2,2 mg.

Par ailleurs, des données d'innocuité ont été recueillies auprès de 2240 patients ayant pris part à des études ouvertes non contrôlées durant lesquelles ils ont reçu une dose quotidienne de 1 à 3 mg de REXULTI en appoint à leur TAD. Ils ont été 1304 à participer à ces études ouvertes pendant au moins 26 semaines et 1002 à y participer pendant au moins 52 semaines.

Événements indésirables signalés le plus souvent : Les événements indésirables qui ont été signalés le plus souvent (fréquence ≥ 5 % dans le groupe REXULTI + TAD et au moins 2 fois plus élevée que celle observée dans le groupe placebo + TAD) au cours des études de courte ou de longue durée sont l'acathésie et le gain de poids.

Événements indésirables qui ont justifié l'arrêt du traitement : Lors des études de 6 semaines, 2,4 % (37/1520) des patients des groupes REXULTI + TAD et 0,7 % (8/1132) des patients des groupes placebo + TAD ont cessé leur traitement pour cause d'événement indésirable. Aucun des événements indésirables associés à l'arrêt du traitement d'appoint par REXULTI + TAD n'est survenu à une fréquence d'au moins 2 % et au moins 2 fois plus élevée que celle observée dans le groupe placebo + TAD.

Les événements indésirables qui sont survenus au cours du traitement de courte durée (6 semaines chez les patients atteints d'un TDM) dans les groupes REXULTI + TAD (fréquence d'au moins 2 % et supérieure à celle relevée dans le groupe placebo + TAD) des études à doses fixes et à doses flexibles sont répertoriés dans le Tableau 6.

Tableau 6 : EIT survenus à une fréquence d'au moins 2 % dans n'importe quel groupe brexpiprazole (doses de 1 à 3 mg) et supérieure à celle observée dans le groupe placebo dans les Études 4, 5, 6 et 7 (études de 6 semaines contrôlées par placebo à doses fixes ou à doses flexibles sur le traitement d'appoint du TDM)

Appareil – Organe – Classe Terme recommandé par MedDRA	Brexpiprazole (mg/jour) + TAD					Placebo + TAD (N = 819) %
	1 mg (N = 226) %	2 mg (N = 380) %	3 mg (N = 229) %	2-3 mg/jour[1] (N = 197) %	TOUS (N = 1032) %	
Sujet ayant présenté un événement indésirable, quel qu'il soit	55 %	60 %	63 %	51 %	58 %	49 %
Troubles oculaires						
Vision trouble	1 %	2 %	2 %	1 %	2 %	0 %
Troubles gastro-intestinaux						
Constipation	3 %	3 %	1 %	1 %	2 %	1 %
Sécheresse buccale	1 %	3 %	1 %	1 %	2 %	1 %
Flatulences	2 %	1 %	1 %	1 %	1 %	1 %
Diarrhée	4 %	3 %	2 %	0 %	2 %	3 %
Troubles généraux et réactions au site d'administration						
Fatigue	3 %	2 %	5 %	2 %	3 %	1 %
Asthénie	0%	< 1%	0%	2%	1%	< 1%
Infections et infestations						
Rhinopharyngite	7 %	3 %	3 %	5 %	4 %	3 %
Évaluations						
Gain de poids	7 %	7 %	6 %	4 %	6 %	2 %
Réduction du taux sanguin de cortisol	4 %	0 %	3 %	0 %	1 %	1 %
Élévation du taux sanguin de prolactine	< 1 %	1 %	3 %	0 %	1 %	0 %
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Augmentation de l'appétit	3 %	4 %	2 %	3 %	3 %	2 %
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif						
Dorsalgie	1 %	2 %	0 %	1 %	1 %	2 %
Troubles du système nerveux						
Acathésie	4 %	8 %	14 %	6 %	8 %	3 %
Céphalées	9 %	4 %	6 %	6 %	6 %	6 %
Somnolence	4 %	5 %	6 %	6 %	5 %	1 %
Tremblements	4 %	2 %	5 %	1 %	3 %	1 %
Étourdissements	1 %	4 %	2 %	4 %	3 %	1 %
Troubles psychiatriques						
Agitation	2 %	6 %	4 %	3 %	4 %	1 %
Insomnie	2 %	3 %	3 %	3 %	3 %	2 %
Anxiété	2 %	3 %	4 %	1 %	2 %	1 %
Irritabilité	1 %	1 %	< 1 %	2 %	1 %	1 %

TAD : traitement antidépresseur
[1] Le groupe brexpiprazole à 2 à 3 mg/jour était l'un des groupes de traitement de l'Étude 7 à doses flexibles (étude 331-12-282).

Événements indésirables sélectionnés

Symptômes extrapyramidaux

Schizophrénie

Au cours des Études 1 et 2, la fréquence des événements indésirables liés à des symptômes extrapyramidaux, à l'exception de l'acathésie, était de 5,1 % chez les patients traités par REXULTI, comparativement à 3,5 % chez ceux recevant le placebo. La fréquence de l'acathésie était de 5,4 % chez les patients traités par REXULTI, comparativement à 4,9 % chez ceux recevant le placebo; celle-ci a été signalée plus souvent au cours des 3 premières semaines de traitement et était légère à modérée. La fréquence des EIT liés à des symptômes extrapyramidaux est décrite au Tableau 7.

Tableau 7 : Fréquence des EIT liés à des SEP durant les Études 1 et 2 (études contrôlées de courte durée sur la schizophrénie)

Classe de SEP Événement indésirable Terme recommandé par MedDRA	Brexpiprazole (mg/jour)				Placebo N = 368 %
	1 mg N = 120 %	2 mg N = 368 %	4 mg N = 364 %	TOUS N = 852 %	
Sujet ayant présenté un événement indésirable, quel qu'il soit	7 %	10 %	14 %	11 %	8 %
Acathésie, n^bre total d'événements[a]	5 %	5 %	7 %	6 %	5 %
Dyskinésie, n^bre total d'événements[b]	0 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Dystonie, n^bre total d'événements[c]	2 %	1 %	2 %	2 %	2 %
Parkinsonisme, n^bre total d'événements[d]	2 %	4 %	6 %	4 %	2 %
N^bre total d'événements résiduels[e]	0 %	0 %	< 1 %	< 1 %	0 %

[a] Sont inclus dans la catégorie Acathésie, n^bre total d'événements les termes : acathésie, hyperactivité psychomotrice.
[b] Sont inclus dans la catégorie Dyskinésie, n^bre total d'événements les termes : dyskinésie et dyskinésie tardive.
[c] Sont inclus dans la catégorie Dystonie, n^bre total d'événements les termes : dystonie, rigidité musculaire et spasmes musculaires.
[d] Sont inclus dans la catégorie Parkinsonisme, n^bre total d'événements les termes : bradykinésie, trouble extrapyramidal, parkinsonisme et tremblements.
[e] Est inclus dans la catégorie, n^bre total d'événements résiduels le terme : secousses musculaires.

Toujours lors des Études 1 et 2, des données ont été recueillies de façon objective à l'aide des échelles SAS (*Simpson Angus Rating Score*) sur les symptômes extrapyramidaux, BARS (*Barnes Akathisia Global Score*) sur l'acathésie et AIMS (*Abnormal Involuntary Movement Score*) sur la dyskinésie. La fréquence des variations des SEP est présentée au Tableau 8.

Tableau 8 : Variation des SEP par rapport au placebo dans le cadre des Études 1 et 2 sur la schizophrénie

Proportion de sujets ayant présenté une variation (détérioration) par rapport au départ

	Brexpiprazole (mg/jour)			Placebo
	1 mg	**2 mg**	**4 mg**	
Score total à l'échelle AIMS[a]	1 % (1/120)*	3 % (12/361)*	4 % (13/362)*	4 % (13/361)*
Score global à l'échelle BARS[b]	1 % (1/119)*	1 % (2/361)*	2 % (9/362)*	1 % (5/362)*
Score total à l'échelle SAS[c]	6 % (7/119)*	6 % (21/356)*	8 % (28/357)*	5 % (19/356)*

* n/N, où N = le nombre total de sujets pour lesquels on possédait le résultat d'un dosage effectué au début de l'étude et au moins un résultat obtenu par la suite.
n = le nombre de sujets ayant présenté une variation.
[a] Échelle des mouvements involontaires anormaux - % de variation d'une valeur initiale ≤ 1 à une valeur postérieure au départ ≥ 2
[b] Échelle d'acathésie de Barnes - % de variation d'une valeur initiale ≤ 2 à une valeur postérieure au départ > 2
[c] Échelle Simpson-Angus - % de variation d'une valeur initiale ≤ 3 à une valeur postérieure au départ > 3

Le Tableau 9 présente la fréquence rapportée d'utilisation de médicaments concomitants pour traiter les EIT liés aux symptômes extrapyramidaux, incluant l'acathésie.

Tableau 9 : Fréquence rapportée d'utilisation de médicaments concomitants pour traiter les EIT liés aux symptômes extrapyramidaux durant les Études 1 et 2 (études contrôlées de courte durée sur la schizophrénie)

Classe de médicament Nom de médicament privilégié	Brexpiprazole (mg/jour)			Placebo N = 368 n (%)
	1 mg N = 120 n (%)	**2 mg N = 368 n (%)**	**4 mg N = 364 n (%)**	
Total des patients ayant utilisé 1 ou plusieurs médicaments	5 (4,2)	23 (6,3)	34 (9,3)	19 (5,2)
Antiparkinsoniens	4 (3,3)	18 (4,9)	26 (7,1)	15 (4,1)
Bêtabloquants	1 (0,8)	8 (2,2)	11 (3,0)	6 (1,6)

Traitement d'appoint du trouble dépressif majeur (TDM)

Lors des Études 4, 5 et 6, la fréquence des événements indésirables liés à des SEP qui ont été rapportés, exception faite de l'acathésie, était de 5,3 % chez les patients sous REXULTI et de 2,4 % chez les patients sous placebo. La fréquence de l'acathésie était fonction de la dose chez les patients qui ont reçu REXULTI. Dans la plupart des cas, l'acathésie a été jugée légère ou modérée. Les cas d'arrêt du traitement motivé par une acathésie ont tous été signalés chez des patients qui ont reçu REXULTI (0,3 % dans le groupe REXULTI à 2 mg/jour + TAD; 2,2 % dans le groupe REXULTI à 3 mg/jour + TAD).

Lors de l'Étude 7, la fréquence des événements indésirables liés à des SEP qui ont été rapportés, exception faite de l'acathésie, était de 2,5 % chez les patients sous REXULTI et de 0,5 % chez les patients sous placebo. La fréquence de l'acathésie s'est établie à 6,1 % chez les patients du groupe REXULTI (2 à 3 mg) + TAD et à 1,9 % chez les patients du groupe placebo + TAD. Dans la plupart des cas, l'acathésie a été jugée légère ou modérée.

Le Tableau 10 fait état de la fréquence des EIT liés à des SEP enregistrée dans les études de courte durée à doses fixes et à doses flexibles.

Tableau 10 : Fréquence des EIT liés à des SEP lors des Études 4, 5 et 6 (études de courte durée à doses fixes) et de l'Étude 7 (étude de courte durée à doses flexibles) sur le traitement d'appoint du TDM

Catégorie de SEP	**Brexpiprazole (mg/jour) + TAD**					**Placebo + AD N = 819 %**
	1 mg N = 226 %	**2 mg N = 380** %	**3 mg N = 229** %	**2-3 mg[1] N = 197 %**	**TOUS N = 1032** %	
Sujet ayant présenté un événement indésirable, quel qu'il soit	10 %	13 %	18 %	9 %	13 %	5 %
Acathésie, n[bre] total d'événements[a]	4 %	8 %	14 %	6 %	8 %	3 %
Dyskinésie, n[bre] total d'événements[b]	< 1 %	0 %	0 %	0 %	< 1 %	0 %
Dystonie, n[bre] total d'événements[c]	1 %	1 %	2 %	2 %	1 %	1 %
Parkinsonisme, n[bre] total d'événements[d]	5 %	4 %	6 %	1 %	4 %	2 %
N[bre] total d'événements résiduels[e]	< 1 %	1 %	0 %	0 %	1 %	0 %

TAD : traitement antidépresseur
[a] La catégorie « Acathésie, nbre total d'événements » englobe les événements désignés par le terme suivant : acathésie
[b] La catégorie « Dyskinésie, nbre total d'événements » englobe les événements désignés par le terme suivant : dyskinésie
[c] La catégorie « Dystonie, nbre total d'événements » englobe les événements désignés par les termes suivants : dystonie, contractions musculaires involontaires, rigidité musculaire, spasmes musculaires
[d] La catégorie « Parkinsonisme, nbre total d'événements » englobe les événements désignés par les termes suivants : phénomène de la roue dentée, trouble extrapyramidal, hypertonie, hypokinésie, démarche parkinsonienne, tremblements de repos parkinsoniens, parkinsonisme, tremblements
[e] La catégorie « Nbre total d'événements résiduels » englobe les événements désignés par le terme suivant : secousses musculaires
[1] Le groupe brexpiprazole à 2 à 3 mg/jour était l'un des groupes de traitement de l'Étude 7 à doses flexibles (étude 331-12-282).

Lors des Études 4, 5, 6 et 7, des données ont été recueillies de façon objective à l'aide des échelles SAS (*Simpson Angus Rating Score*) sur les SEP, BARS (*Barnes Akathisia Global Score*) sur l'acathésie et AIMS (*Abnormal Involuntary Movement Score*) sur la dyskinésie. La fréquence des variations des SEP figure dans le Tableau 11.

Tableau 11 : Variation des SEP par rapport au placebo dans les Études 4, 5, 6 et 7 sur le TDM

Proportion de sujets ayant présenté une variation (détérioration) par rapport au départ

	Brexpiprazole (mg/jour) + TAD				Placebo + TAD
	1 mg	**2 mg**	**3 mg**	**2-3 mg[1]**	
Score total à l'échelle AIMS[a]	3 % (6/222)*	3 % (11/367)*	3 % (6/220)*	0 % (0/191)*	1 % (6/806)*
Score global à l'échelle BARS[b]	1 % (3/220)*	6 % (23/373)*	6 % (12/220)*	4 % (7/191)*	2 % (14/810)*
Score total à l'échelle SAS[c]	1 % (3/221)*	4 % (16/372)*	5 % (10/220)*	0 % (0/191)*	2 % (16/811)*

TAD : traitement antidépresseur
* n/N, où N = le nombre total de sujets pour lesquels on possédait le résultat d'un dosage effectué au début de l'étude et au moins un résultat obtenu par la suite.
n = le nombre de sujets ayant présenté une variation.
[a] Échelle des mouvements involontaires anormaux - % de variation d'une valeur initiale ≤ 1 à une valeur postérieure au départ ≥ 2
[b] Échelle d'acathésie de Barnes - % de variation d'une valeur initiale ≤ 2 à une valeur postérieure au départ > 2
[c] Échelle Simpson-Angus - % de variation d'une valeur initiale ≤ 3 à une valeur postérieure au départ > 3
[1] Le groupe brexpiprazole à 2 à 3 mg/jour était l'un des groupes de traitement de l'Étude 7 à doses flexibles (étude 331-12-282).

Le Tableau 12 indique la fréquence rapportée d'utilisation concomitante d'autres médicaments pour le traitement des EIT liés aux SEP, y compris l'acathésie, lors des Études 4, 5, 6 et 7.

Tableau 12 : Fréquence rapportée d'utilisation concomitante d'autres médicaments pour le traitement des EIT liés aux SEP lors des Études 4, 5, 6 et 7 (études contrôlées de courte durée sur le traitement d'appoint du TDM)

Classe de médicament **Nom de médicament privilégié**	**Brexpiprazole (mg/jour) + TAD**				**Placebo + TAD**
	1 mg N = 226 n (%)	**2 mg N = 380 n (%)**	**3 mg N = 229 n (%)**	**2-3 mg[1] N = 197 n (%)**	**N = 819 n (%)**
N[bre] total de patients ayant utilisé 1 ou plusieurs médicaments	2 (0,9)	15 (3,9)	16 (7,0)	7 (3,6)	7 (0,9)
Antiparkinsoniens	2 (0,9)	2 (0,5)	9 (3,9)	1 (0,5)	2 (0,2)
Bêtabloquants	0 (0,0)	12 (3,2)	7 (3,1)	6 (3,0)	5 (0,6)
Psycholeptiques	0 (0,0)	3 (0,8)	5 (2,2)	0 (0)	0 (0,0)

AD : traitement antidépresseur
[1] Le groupe brexpiprazole à 2 à 3 mg/jour était l'un des groupes de traitement de l'Étude 7 à doses flexibles (étude 331-12-282).

Gain de poids

Schizophrénie

Le Tableau 13 présente les données sur le gain de poids à la dernière visite et le pourcentage des sujets adultes ayant montré une augmentation ≥ 7 % de leur poids corporel lors de n'importe quelle des visites prévues dans le cadre des Études 1 et 2.

Tableau 13 : Variation du poids (kg) – Études 1 et 2 (jusqu'à 6 semaines)

	Brexpiprazole (mg/jour)			Placebo N = 362
	1 mg/jour N = 120	**2 mg/jour N = 362**	**4 mg/jour N = 362**	
Variation moyenne du poids corporel (kg) entre le début et la dernière visite des études				
Tous les sujets	+1,0	+1,2	+1,2	+0,2
Proportion de sujets dont le poids corporel (kg) avait augmenté ≥ 7 % lors de n'importe quelle visite				
	N = 120	**N = 368**	**N = 364**	**N = 368**
Augmentation ≥ 7 %	10,0 % (12/120)	10,5 % (38/362)	10,2 % (37/362)	4,1 % (15/362)

Le pourcentage de sujets des Études 1 et 2 d'une durée de 6 semaines chez qui une augmentation ≥ 7 % du poids corporel a été observée s'élevait à 10,5 % et à 10,2 % dans les groupes traités par REXULTI à 2 et à 4 mg/jour, respectivement, alors qu'il était de 4,1 % dans le groupe placebo.

Au cours de l'Étude 3, menée à plus long terme avec répartition aléatoire et phase de sevrage, la proportion de sujets ayant connu une *augmentation* ≥ 7 % du poids corporel à n'importe quelle visite s'établissait à 5,2 % (5/96) dans le groupe traité par REXULTI contre 1,0 % (1/104) dans le groupe placebo. La proportion de sujets ayant connu une *diminution* ≥ 7 % du poids corporel à n'importe quelle visite s'établissait à 9,3 % (9/96) dans le groupe traité par REXULTI contre 15,3 % (16/104) dans le groupe placebo. Durant la phase de stabilisation de cette étude, la proportion de sujets ayant connu une *augmentation* ≥ 7 % du poids corporel à n'importe quelle visite s'établissait à 11,3 % (52/462), et celle ayant connu une *diminution* ≥ 7 % du poids corporel à n'importe quelle visite était de 3,9 % (18/462).

Lors des études de longue durée menées en mode ouvert sur la schizophrénie, la variation moyenne du poids corporel entre le début de l'étude et la dernière visite s'est établie à 1,0 kg (N = 1468). La proportion de sujets ayant connu une *augmentation* ≥ 7 % du poids corporel à n'importe quelle visite s'établissait à 17,9 % (226/1257), et celle ayant connu une *diminution* ≥ 7 % du poids corporel à n'importe quelle visite était de 8,2 % (104/1257). Le gain de poids a entraîné l'abandon du traitement par le médicament à l'étude chez 0,4 % des sujets (5/1265).

Traitement d'appoint du trouble dépressif majeur (TDM)

Le Tableau 14 indique les données sur le gain de poids observé à la dernière visite et sur le pourcentage de sujets adultes chez qui une augmentation ≥ 7 % du poids corporel a été observée lors de n'importe quelle des visites prévues dans le cadre des Études 4, 5, 6 et 7.

Tableau 14 : Variation du poids (kg) – Études 4, 5, 6 et 7 (jusqu'à 6 semaines)

	Brexpiprazole (mg/jour) + TAD				
	1 mg/jour N = 225	**2 mg/jour N = 379**	**3 mg/jour N = 228**	**2-3 mg/jour[1] N = 193**	**Placebo + TAD N = 819**
	Variation moyenne du poids corporel (kg) entre le début et la dernière visite des études				
Tous les sujets	+1,3	+1,6	+1,6	+1,1	+0, 3
	Proportion de sujets dont le poids corporel (kg) avait augmenté ≥ 7 % lors de n'importe quelle visite				
	N = 225	**N = 379**	**N = 229**	**N = 193**	**N = 609**
Augmentation ≥ 7 %	4,9 % (11/225)	4,5 % (17/379)	2,2 % (5/228)	5,7 % (11/193)	1,8 % (15/814)

TAD : traitement antidépresseur

[1] Le groupe brexpiprazole à 2 à 3 mg/jour était l'un des groupes de traitement de l'Étude 7 à doses flexibles (étude 331-12-282).

Lors des études ouvertes de longue durée, la proportion de sujets chez qui une augmentation de ≥ 7 % du poids corporel a été observée à la dernière visite (dernière observation reportée; *LOCF*) était de 22,1 % (494/2232) et la proportion de sujets chez qui une diminution ≥ 7 % du poids corporel a été observée était de 3,2 % (72/2232). Après 52 semaines (patients ayant terminé les études), la proportion de cas d'augmentation ≥ 7 % du poids corporel se chiffrait à 28,2 % (286/1013), et la proportion de cas de diminution ≥ 7 % du poids corporel, à 3,7 % (37/1013). Le gain de poids a mené à l'arrêt du traitement à l'étude chez 3,8 % (84/2240) des sujets.

Constipation

On doit avertir les patients du risque de constipation opiniâtre lors du traitement par REXULTI. En cas de survenue d'une constipation ou d'une aggravation de celle-ci, ils doivent en informer leur médecin, étant donné qu'ils pourraient nécessiter une intervention médicale.

8.2 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

D'autres effets indésirables (fréquence < 2 % chez les patients sous REXULTI et supérieure à celle relevée avec le placebo) rapportés au cours des études cliniques contrôlées par placebo de courte durée menées auprès de patients atteints de schizophrénie ou d'un TDM (N = 2926 patients) et des études de longue durée contrôlées par placebo (N = 97) réalisées chez des sujets atteints de schizophrénie sont présentés ci-dessous. La liste qui suit ne comprend pas les effets indésirables : 1) déjà énumérés dans les tableaux précédents ou ailleurs dans la monographie, 2) peu susceptibles d'avoir été causés par le médicament, 3) trop généraux pour être informatifs, 4) dont les répercussions cliniques ont été jugées non significatives ou 5) survenus à une fréquence égale ou inférieure à celle observée chez les patients sous placebo.

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique :

Peu fréquents : anémie

Troubles cardiovasculaires :

Peu fréquents : vision trouble, bradycardie sinusale, bloc auriculoventriculaire du premier degré, palpitations

Troubles endocriniens :

Peu fréquents : hyperprolactinémie

Troubles oculaires :

Peu fréquents : augmentation du larmoiement, blépharospasme

Troubles gastro-intestinaux :

Peu fréquents : sialorrhée, caries dentaires, distension abdominale, reflux gastro-œsophagien, douleur dentaire

Troubles généraux et réactions au site d'administration :

Peu fréquents : asthénie, pyrexie, douleur thoracique;

Infections et infestations :

Fréquents : infection des voies respiratoires supérieures

Peu fréquents : bronchite, conjonctivite, infection des voies urinaires

Évaluations :

Peu fréquents : élévation du taux d'enzymes hépatiques, élévation du taux sanguin de triglycérides, élévation du taux d'aspartate aminotransférase (ASAT)

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif :

Peu fréquents : douleur ostéomusculaire, raideur ostéomusculaire, rhabdomyolyse

Troubles du système nerveux :

Peu fréquents : activité psychomotrice, trouble extrapyramidal

Troubles psychiatriques :

Peu fréquents : rêves étranges, bruxisme, tension

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :

Peu fréquents : toux, dyspnée

Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés :

Peu fréquents : sueurs nocturnes

Troubles vasculaires :

Peu fréquents : hypertension, hypotension orthostatique, hypotension, bouffées vasomotrices

8.3 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Glycémie à jeun

<u>Schizophrénie</u>

Au cours des Études 1 et 2 de 6 semaines, la proportion de patients ayant présenté des variations de la glycémie à jeun telles qu'une valeur ≥ 126 mg/dL a été mesurée après le début de l'étude était comparable chez les sujets traités par REXULTI et ceux ayant reçu le placebo.

Au cours de l'Étude 3, menée à plus long terme avec répartition aléatoire et phase de sevrage, 7 % des patients qui présentaient une glycémie à jeun normale au départ (N = 388) ont vu leur glycémie à jeun atteindre des valeurs élevées durant le traitement à simple insu par REXULTI ayant été administré en phase de stabilisation. Durant la phase de traitement à double insu, parmi les patients qui présentaient au départ une glycémie à jeun normale, 4,5 % de ceux faisant partie du groupe REXULTI (3/66) et aucun de ceux faisant partie du groupe placebo (0/62) ont vu leur glycémie à jeun atteindre des valeurs élevées.

Au cours des études ouvertes de longue durée sur la schizophrénie, 7 % des patients qui

présentaient au départ une glycémie à jeun normale ont vu leur valeur passer de normale à élevée durant la prise de REXULTI, et 17 % des sujets qui présentaient une glycémie à jeun se situant aux limites de la normale ont vu celle-ci devenir élevée. Lorsqu'on combine les résultats, 9 % des sujets qui présentaient une glycémie à jeun de valeur normale ou limite ont vu celle-ci devenir élevée durant les études à long terme sur la schizophrénie.

Traitement d'appoint du trouble dépressif majeur (TDM)

Lors des Études 4, 5 et 6 de 6 semaines, les proportions de patients dont la glycémie à jeun est passée d'une valeur normale (c.-à-d. < 100 mg/dL) au départ à une valeur élevée (≥ 126 mg/dL) lors d'évaluations subséquentes qui ont été enregistrées dans les groupes REXULTI + TAD et placebo + TAD étaient comparables. Dans l'Étude 7, le pourcentage de patients dont la glycémie à jeun est passée d'une valeur normale (< 100 mg/dL) au départ à une valeur élevée (≥ 126 mg/dL) lors d'évaluations subséquentes s'est établi à 0,8 % dans le groupe REXULTI à doses flexibles + TAD, alors qu'il était de 0 % dans le groupe placebo + TAD. Les variations moyennes du taux d'HbA_{1c} qui ont été observées dans les groupes REXULTI + TAD et placebo + TAD entre le début et la dernière visite de l'étude étaient similaires.

Au cours des études ouvertes de longue durée sur le TDM, 5,2 % des patients qui avaient une glycémie à jeun normale au départ ont vu celle-ci devenir élevée durant le traitement d'appoint par REXULTI + TAD, et 24,4 % des patients dont la glycémie à jeun se situait à la limite de la normale ont vu celle-ci devenir élevée. Dans l'ensemble, 9,1 % des patients qui avaient une glycémie à jeun normale ou se situant à la limite de la normale au début des études de longue durée sur le TDM ont vu celle-ci devenir élevée.

Lipidémie à jeun

Schizophrénie

Lors des Études 1 et 2, la proportion de patients ayant présenté des variations d'importance clinique par rapport au départ dans les taux de cholestérol total, de cholestérol LDL et de cholestérol HDL mesurés à jeun était similaire chez les sujets sous REXULTI et les sujets sous placebo. Les proportions de sujets ayant présenté une variation de la triglycéridémie à jeun sont présentées au Tableau 15.

Tableau 15 : Variation de la triglycéridémie à jeun au cours des Études 1 et 2 (jusqu'à 6 semaines)

Proportion de cas de variation entre le début des études et les mesures subséquentes

	Brexpiprazole (mg/jour)			Placebo
	1 mg/jour	**2 mg/jour**	**4 mg/jour**	
Triglycéridémie ***De normale à élevée*** (de < 150 mg/dL- ≥ 200 mg/dL à < 500 mg/dL)	10 % (7/72)*	8 % (19/232)*	10 % (22/226)*	6 % (15/253)*
De normale ou de la limite de la normale à très élevée (de < 200 mg/dL à ≥ 500 mg/dL)	0 % (0/94)*	0 % (0/283)*	0,4 % (1/283)*	0 % (0/303)*

*n/N, où N = nombre total de sujets pour lesquels on possédait le résultat d'un dosage effectué au début de l'étude et au moins un résultat obtenu par la suite.
n = nombre de sujets ayant présenté une variation.

Au cours de l'Étude 3, menée à plus long terme avec répartition aléatoire et phase de sevrage, 22 % des patients dont la triglycéridémie à jeun était normale au départ (N = 394) ont vu celle-ci passer à élevée ou à très élevée durant le traitement à simple insu par REXULTI ayant été administré en phase de stabilisation. Durant la phase de traitement à double insu, parmi les patients qui présentaient au départ une triglycéridémie à jeun normale, 7 % de ceux faisant partie du groupe REXULTI (4/57) et aucun de ceux faisant partie du groupe placebo (0/60) ont vu leur triglycéridémie à jeun atteindre des valeurs élevées.

Au cours des études ouvertes de longue durée, la cholestérolémie à jeun est passée de normale au départ à élevée par la suite chez 6 % (cholestérol total) et 3 % (cholestérol LDL) des patients traités par REXULTI, tandis qu'elle est passée de normale à basse pour le cholestérol HDL chez 20 % d'entre eux. Parmi les patients qui présentaient au départ une triglycéridémie à jeun normale, 14 % ont vu celle-ci devenir élevée, et 0,3 %, très élevée. Lorsqu'on combine les résultats, 0,5 % des sujets qui présentaient une triglycéridémie à jeun de valeur normale ou limite ont vu celle-ci devenir très élevée durant les études à long terme sur la schizophrénie.

Traitement d'appoint du trouble dépressif majeur (TDM)

Lors des Études 4, 5, 6 et 7, les proportions de patients chez qui les variations des taux de cholestérol total, de cholestérol LDL et de cholestérol HDL à jeun avaient subi des variations d'importance clinique par rapport au départ étaient similaires dans les groupes REXULTI + TAD et placebo + TAD. Les proportions de cas de variation de la triglycéridémie à jeun survenus lors des Études 4, 5, 6 et 7 sont présentées dans le Tableau 16.

Tableau 16 : Variation de la triglycéridémie à jeun au cours des Études 4, 5, 6 et 7 (jusqu'à 6 semaines)

Proportion de cas de variation entre le début des études et les mesures subséquentes					
	Brexpiprazole (mg/jour) + TAD				
	1 mg/jour	**2 mg/jour**	**3 mg/jour**	**2-3 mg/jour[1]**	**Placebo + TAD**
Triglycéridémie ***De normale à élevée*** (de < 150 mg/dL- ≥ 200 mg/dL à < 500 mg/dL)	5 % (7/145)*	8 % (19/226)*	9 % (13/150)*	9 % (11/120)*	5 % (25/522)*
De normale ou de la limite de la normale à très élevée (de < 200 mg/dL à ≥ 500 mg/dL)	0 % (0/177)*	0,4 % (1/275)*	0 % (0/179)*	0 % (0/152)*	0 % (0/618)*

TAD : traitement antidépresseur
*n/N, où N = nombre total de sujets pour lesquels on possédait le résultat d'un dosage effectué au début de l'étude et au moins un résultat obtenu par la suite.
n = nombre de sujets ayant présenté une variation.
[1] Le groupe brexpiprazole à 2 à 3 mg/jour était l'un des groupes de traitement de l'Étude 7 à doses flexibles (étude 331-12-282).

Lors des études ouvertes de longue durée, des cas de cholestérolémie à jeun étant passée d'une valeur normale au départ à une valeur élevée par la suite ont été rapportés chez 8,7 % (cholestérol total) et 3,2 % (cholestérol LDL) des patients ayant reçu le traitement d'appoint par REXULTI + TAD, et des cas de taux de cholestérol HDL à jeun étant passé d'une valeur normale au départ à une valeur basse par la suite ont été rapportés chez 13,3 % des patients ayant reçu le traitement d'appoint par REXULTI + TAD. Par ailleurs, sur l'ensemble des patients qui avaient une triglycéridémie à jeun normale au départ, 17,3 % ont vu celle-ci devenir élevée et 0,2 % l'ont vue devenir très élevée. Dans l'ensemble, 0,6 % des patients qui avaient une triglycéridémie à jeun normale ou se situant à la limite de la normale au début des études de longue durée sur le TDM ont vu ce paramètre devenir très élevé.

Prolactine

Schizophrénie

Les variations moyennes par rapport au départ du taux de prolactine et la proportion de sujets ayant présenté des élévations des taux de prolactine sont présentées au Tableau 17.

Tableau 17 : Variation du taux de prolactine (ng/mL) au cours des Études 1 et 2 (jusqu'à 6 semaines)

	Brexpiprazole (mg/jour)			
	1 mg/jour	**2 mg/jour**	**4 mg/jour**	**Placebo**
Variation moyenne entre le début de l'étude (ng/mL) et la dernière visite				
Tous les hommes	N = 73	N = 220	N = 208	N = 206
	-2,16	-1,36	-0,47	-1,08

	Brexpiprazole (mg/jour)			
	1 mg/jour	**2 mg/jour**	**4 mg/jour**	**Placebo**
Toutes les femmes	N = 41	N = 129	N = 132	N = 127
	-1,08	-1,31	-0,81	-5,57
Hommes ayant un taux initial normal	N = 40	N = 139	N = 145	N = 142
	+2,61	+2,52	+3,12	+1,36
Femmes ayant un taux initial normal	N = 29	N = 102	N = 102	N = 92
	+5,95	+7,00	+6,46	+2,55
Proportion de sujets ayant présenté des résultats anormaux nouvellement apparus à n'importe quel moment après le début de l'étude				
Tous les hommes	N = 73	N = 221	N = 208	N = 207
> 1 × LSN	10 %	12 %	17 %	12 %
> 2 × LSN	3 %	3 %	0,5 %	5 %
> 3 × LSN	0 %	0 %	2 %	2 %
Toutes les femmes	N = 41	N = 129	N = 132	N = 127
> 1 × LSN	7 %	12 %	17 %	7 %
> 2 × LSN	7 %	6 %	3 %	5 %
> 3 × LSN	2 %	1 %	1 %	2 %

Au cours de l'Étude 3, menée à plus long terme avec répartition aléatoire et phase de sevrage, la variation moyenne du taux de prolactine entre le début de l'étude et la dernière visite chez les femmes s'est établie à -2,17 ng/mL dans le groupe REXULTI comparativement à -4,25 ng/mL dans le groupe placebo. Chez les hommes, la variation moyenne du taux de prolactine entre le début de l'étude et la dernière visite s'est établie à -1,73 ng/mL dans le groupe REXULTI comparativement à -1,38 mg/mL dans le groupe placebo. Chez les femmes qui présentaient au début de l'étude des résultats normaux pour le taux de prolactine, les variations moyennes à la dernière visite s'établissaient à 4,04 ng/mL dans le groupe REXULTI et à -5,95 ng/mL dans le groupe placebo; chez les hommes qui présentaient des résultats normaux au départ, les variations moyennes à la dernière visite ont été de 0,05 ng/mL dans le groupe REXULTI et de 2,61 ng/mL dans le groupe placebo. La proportion de sujets présentant des élévations des taux de prolactine > 1 x LSN chez les femmes était de 5,2 % dans le groupe REXULTI comparativement à 2,6 % dans le groupe placebo. Chez les hommes, la proportion de sujets présentant des élévations des taux de prolactine > 1 x LSN était de 3,6 % dans le groupe REXULTI comparativement à 4,9 % dans le groupe placebo. De façon similaire, la proportion de femmes présentant des élévations des taux de prolactine > 3 x LSN était de 0,0 % dans le groupe REXULTI comparativement à 5,2 % dans le groupe placebo. La proportion d'hommes présentant des élévations des taux de prolactine > 3 x LSN était de 0,0 % dans le groupe REXULTI comparativement à 3,2 % dans le groupe placebo.

Au cours des études ouvertes de longue durée sur la schizophrénie, la variation moyenne du taux de prolactine entre le début de l'étude et la dernière visite chez les femmes s'est établie à 2,78 ng/mL dans le groupe REXULTI et à 0,60 ng/mL chez les hommes. La proportion de sujets présentant des élévations des taux de prolactine > 1 x LSN était de 17,5 % chez les femmes et de 14 % chez les hommes dans le groupe REXULTI, tandis que des élévations des taux de prolactine > 3 x LSN ont été relevées chez 4,1 % des femmes et chez 1,7 % des hommes.

Traitement d'appoint du trouble dépressif majeur (TDM)

Sont répertoriées dans le Tableau 18 les variations moyennes du taux de prolactine par rapport au départ et les proportions de cas d'élévation de ce taux observées dans les Études 4, 5, 6 et 7.

Tableau 18 : Variation du taux de prolactine (ng/mL) au cours des Études 4, 5, 6 et 7 (jusqu'à 6 semaines)

	Brexpiprazole (mg/jour) + TAD				
	1 mg/jour	**2 mg/jour**	**3 mg/jour**	**2-3 mg/jour[1]**	**Placebo + TAD**
Variation moyenne entre le début de l'étude (ng/mL) et la dernière visite					
Tous les hommes	N = 68	N = 100	N = 72	N = 68	N = 235
	+0,98	+2,16	+2,14	+0,26	-0,01
Toutes les femmes	N = 154	N = 262	N = 152	N = 122	N = 559
	+3,99	+7,69	+10,28	+1,09	+0,06
Hommes ayant un taux initial normal	N = 60	N = 97	N = 67	N = 60	N = 215
	+1,55	+2,13	+2,86	+1,37	+0,12
Femmes ayant un taux initial normal	N = 153	N = 254	N = 150	N = 115	N = 543
	+4,13	+8,14	+10,52	+1,92	+0,67
Proportion de sujets ayant présenté des résultats anormaux nouvellement apparus à n'importe quel moment après le début de l'étude					
Tous les hommes	N = 68	N = 102	N = 72	N = 68	N = 242
> 1 × LSN	18 %	15 %	22 %	19 %	9 %
> 2 × LSN	0 %	0 %	1 %	6 %	3 %
> 3 × LSN	0 %	1 %	1 %	2 %	< 1 %
Toutes les femmes	N = 155	N = 270	N = 155	N = 123	N = 571
> 1 × LSN	10 %	17 %	26 %	11 %	3 %
> 2 × LSN	0 %	1 %	2 %	1 %	< 1 %
> 3 × LSN	0 %	0 %	0 %	2 %	1 %

TAD : traitement antidépresseur

[1] Le groupe brexpiprazole à 2 à 3 mg/jour était l'un des groupes de traitement de l'Étude 7 à doses flexibles (étude 331-12-282).

Les variations moyennes du taux de prolactine observées au sein des groupes REXULTI + TAD entre le début et la dernière visite des études ouvertes de longue durée sur le TDM étaient de 1,86 ng/mL chez les femmes et de 0,50 ng/mL chez les hommes. Les proportions de cas d'élévation du taux de prolactine > 1 × LSN se sont établies à 15,4 % chez les femmes et à 13,5 % chez les hommes ayant reçu le traitement d'appoint par REXULTI + TAD. Les proportions de cas d'élévation du taux de prolactine > 3 × LSN étaient de 0,5 % chez les femmes et de 0,9 % chez les hommes qui ont reçu ce traitement d'appoint.

8.4 Effets indésirables observés après la mise en marché

Troubles du système immunitaire : réactions d'hypersensibilité (y compris anaphylaxie, œdème de Quincke, enflure de la face, éruption cutanée et urticaire)

Troubles neurologiques : convulsions, syndrome malin des neuroleptiques

Troubles psychiatriques : suicidabilité (c.-à-d. suicide réussi, tentative de suicide, comportement suicidaire et idées suicidaires).

Les antipsychotiques atypiques, dont REXULTI, ont été associés à des cas d'apnée du sommeil, avec ou sans gain de poids concomitant. Chez les patients qui ont des antécédents ou qui sont à risque d'apnée du sommeil, on doit prescrire REXULTI avec prudence.

Des comportements complexes liés au sommeil, comme le somnambulisme et le trouble alimentaire lié au sommeil, ont été associés à l'emploi d'antipsychotiques atypiques.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Aperçu

REXULTI est principalement métabolisé par les isoenzymes 3A4 et 2D6 du cytochrome P450 (CYP3A4 et CYP2D6).

REXULTI doit être utilisé avec prudence lorsqu'il est administré en association avec des médicaments dont on sait qu'ils allongent l'intervalle QTc ou qu'ils entraînent des déséquilibres électrolytiques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire, Intervalle QT).

9.2 Interactions médicament-médicament

Effets potentiels d'autres médicaments sur REXULTI

L'ajustement de la dose de REXULTI est recommandé chez les patients qui sont connus pour être des métaboliseurs lents des substrats de la CYP2D6 et ceux qui prennent en concomitance des inhibiteurs de la CYP3A4 ou de la CYP2D6 ou encore des inducteurs puissants de la CYP3A4 (Tableau 19). En cas d'abandon du médicament concomitant, il faut régler la posologie de REXULTI à sa dose d'origine. En cas d'abandon de l'inducteur de la CYP3A4 concomitant, il faut réduire la dose de REXULTI sur une période de 1 à 2 semaines jusqu'à l'atteinte de sa dose d'origine (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques).

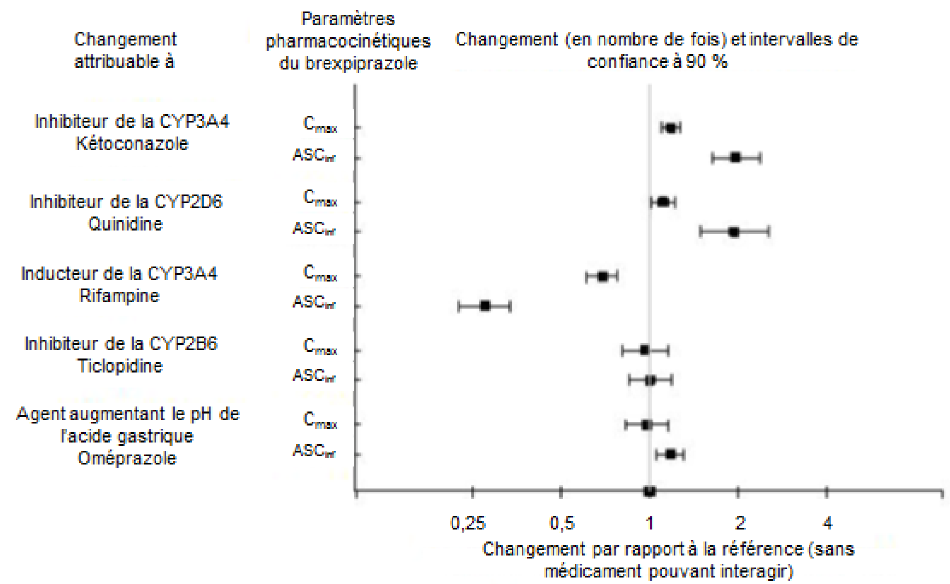
Tableau 19 : Résumé de l'effet de médicaments administrés en concomitance sur l'exposition à REXULTI (brexpiprazole) chez des sujets en bonne santé

Médicament administré en concomitance	Réf.	Posologie Commentaire clinique		Effet sur la pharmacocinétique de REXULTI		Recommandation
		Médicament administré en concomitance	REXULTI	C_{max}	ASC	
Kétoconazole, (inhibiteur puissant de la CYP3A4*)	EC	200 mg deux fois par jour durant 7 jours	Dose unique de 2 mg	Pas de changement	Augmentation de 97 %	Administrer la moitié de la dose habituelle de REXULTI
Quinidine (inhibiteur puissant de la CYP2D6)	EC	324 mg une fois par jour durant 7 jours	Dose unique de 2 mg	Pas de changement	Augmentation de 94 %	Administrer la moitié de la dose habituelle de REXULTI
Ticlopidine (inhibiteur puissant de la CYP2B6)	EC	250 mg deux fois par jour durant 7 jours	Dose unique de 2 mg	Pas de changement	Pas de changement	Aucun ajustement nécessaire de la dose de REXULTI
Rifampine (inducteur puissant de la CYP3A4)	EC	600 mg deux fois par jour durant 12 jours	Dose unique de 4 mg	Diminution de 31 %	Diminution de 73 %	Doubler la dose habituelle de REXULTI en 1 à 2 semaines, ajuster au besoin d'après la réponse clinique
Oméprazole (modificateurs du pH de l'acide gastrique)	EC	40 mg une fois par jour durant 5 jours	Dose unique de 4 mg	Pas de changement	Pas de changement	Aucun ajustement nécessaire de la dose de REXULTI

Légende : EC = essai clinique
*Les inhibiteurs faibles et modérés de la CYP3A4 (érythromycine, jus de pamplemousse) n'ont pas été étudiés.

Les effets d'autres médicaments sur l'exposition à REXULTI sont résumés à la Figure 1.

Figure 1 : Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique de REXULTI*



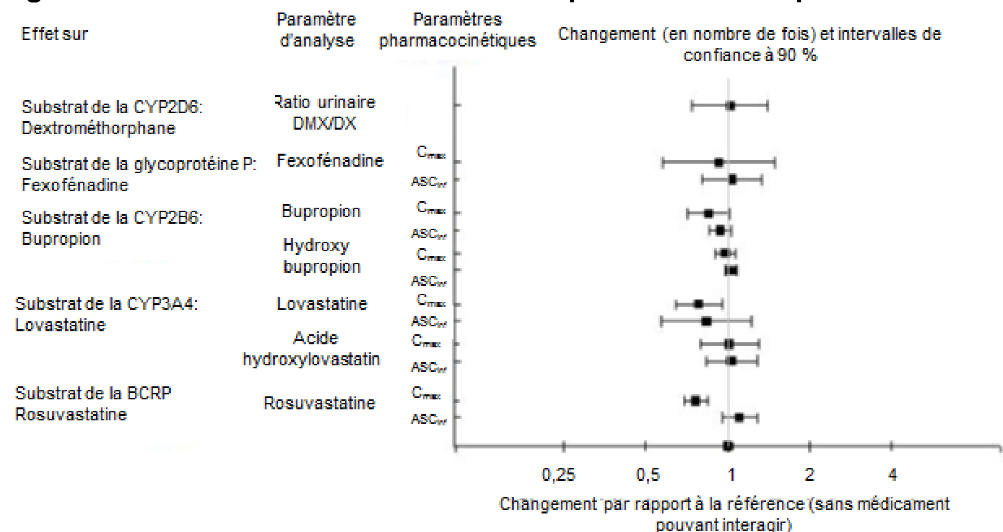
*voir aussi l'incidence sur les recommandations posologiques dans le Tableau 19 ci-dessus.

Effets potentiels de REXULTI sur d'autres médicaments

Les résultats d'études *in vitro* portent à croire que REXULTI est peu susceptible de causer des interactions pharmacocinétiques d'importance clinique avec les médicaments métabolisés par les enzymes du cytochrome P450. Les études cliniques ont démontré que le brexpiprazole administré par voie orale (à raison de 2 mg/jour pendant 5 jours) n'a aucun effet sur le métabolisme de doses uniques de dextrométhorphane (un substrat de la CYP2D6), de lovastatine (un substrat de la CYP3A4) ou de bupropion (un substrat de la CYP2B6). REXULTI n'a pas modifié l'absorption de doses uniques de médicaments qui sont des substrats des transporteurs de la BCRP (rosuvastatine) et de la glycoprotéine P (fexofénadine). Aucun ajustement de la dose des substrats de la CYP2D6, de la CYP3A4, de la CYP2B6, de la BCRP et de la glycoprotéine P n'est requis en cas d'administration concomitante avec REXULTI.

Les effets de REXULTI sur l'exposition à d'autres médicaments sont résumés à la Figure 2.

Figure 2 : Effets de REXULTI sur la pharmacocinétique d'autres médicaments



9.3 Interactions médicament-aliment

REXULTI peut être administré avec ou sans aliments.

9.4 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec les produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

9.5 Interactions médicament-tests de laboratoire

Les effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire n'ont pas été établis.

9.6 Interactions médicament-style de vie

Alcool/produits agissant sur le SNC
Étant donné que le brexpiprazole agit principalement sur le SNC, comme c'est le cas pour la plupart des médicaments psychoactifs, il faut éviter l'association de REXULTI et d'alcool ou de tout autre produit agissant sur le SNC et dont les effets indésirables, comme la sédation, se superposent.

Tabagisme
Selon des études utilisant des enzymes hépatiques humaines *in vitro*, le brexpiprazole n'est pas un substrat de la CYP1A2. Il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie en fonction du statut tabagique.

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le mode d'action du brexpiprazole demeure inconnu. L'efficacité du brexpiprazole pourrait faire intervenir la combinaison d'une activité agoniste partielle sur le récepteur 5-HT_{1A} de la sérotonine et le récepteur D_2 de la dopamine et d'une activité antagoniste sur le récepteur 5-HT_{2A} de la sérotonine. On ne connaît pas la pertinence clinique des interactions entre ces récepteurs et le brexpiprazole.

10.2 Pharmacodynamie

Le brexpiprazole montre une grande affinité (exprimée en valeurs de Ki) pour les récepteurs de la sérotonine $5HT_{1A}$ (0,12 nM), $5HT_{2A}$ (0,47 nM) et $5HT_{2B}$ (1,88 nM), les récepteurs de la dopamine D_2 (0,3 nM) et D_3 (1,14 nM), et les récepteurs noradrénergiques α_{1A} (3,78 nM), α_{1B} (0,17 nM), α_{1D} (2,60 nM) et α_{2C} (0,59 nM).

Le brexpiprazole montre une affinité modérée pour les récepteurs de la dopamine D_4 (6,3 nM), les récepteurs de la sérotonine 5-HT_{7A} (9,48 nM), les récepteurs noradrénergiques α_{2A} (15 nM) et α_{2B} (17 nM), et les récepteurs histaminiques H_1 (19 nM); et il montre une faible affinité pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1B} (32 nM) et 5-HT_{2C} (33 nM).

Le brexpiprazole est un agoniste partiel des récepteurs 5-HT_{1A}, D_2 et D_3 et un antagoniste des récepteurs $5HT_{2A}$, $5HT_{2B}$, $5HT_7$, α_{1A}, α_{1B}, α_{1D} et α_{2C}.

Électrophysiologie cardiaque : Dans le cadre d'une étude d'évaluation électrocardiographique multicentrique, menée à double insu et contrôlée par placebo et témoins positifs, avec répartition aléatoire, groupes parallèles et administration de doses multiples, des sujets atteints de schizophrénie ou d'un trouble schizoaffectif ont reçu un traitement par le brexpiprazole à la dose thérapeutique de 4 mg/jour ou à la dose suprathérapeutique de 12 mg/jour pendant 11 jours. Le 11e jour, la variation moyenne maximale par rapport à la valeur initiale, corrigée en fonction du placebo, de l'intervalle QTcI était de 8,3 ms (IC à 90 %; 3,7, 12,9) 6 heures après l'administration dans le groupe brexpiprazole à 4 mg/jour (N = 62) et de 3,1 ms (IC à 90 %; -1,7, 8,0) 4 heures après l'administration dans le groupe brexpiprazole à 12 mg/jour (N = 53). On n'a pas observé de lien apparent entre l'exposition et la réponse au traitement.

Les analyses de sous-groupe donnent à penser que l'allongement de l'intervalle QTc était plus

grand chez les sujets féminins que chez les sujets masculins. Dans le groupe brexpiprazole à 4 mg/jour, la variation moyenne maximale par rapport à la valeur initiale, corrigée en fonction du placebo, de l'intervalle QTcI était de 5,2 ms (IC à 90 %; 1,5, 8,9) chez les hommes (N = 48) et de 15,0 ms (IC à 90 %; 7,7, 22,3) chez les femmes (N = 14) 6 heures après l'administration. Dans le groupe brexpiprazole à 12 mg/jour, la variation moyenne maximale par rapport à la valeur initiale, corrigée en fonction du placebo, de l'intervalle QTcI était de 2,9 ms (IC à 90 %; −1,2, 6,9) chez les hommes (N = 40) 12 heures après l'administration, et de 10,4 ms (IC à 90 %; 2,7, 18,2) chez les femmes (N = 13) 24 heures après l'administration. La diminution de la puissance statistique figure parmi les lacunes des analyses de sous-groupe en fonction du sexe.

Le traitement par le brexpiprazole à 4 mg/jour n'a pas eu d'effet sur la fréquence cardiaque; toutefois, le traitement par le brexpiprazole à 12 mg/jour a été associé à une augmentation de la fréquence cardiaque, la différence moyenne maximale par rapport au placebo s'établissant à 4,8 bpm (IC à 90 %; 1,9, 7,7) après 2 heures.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption : Suivant l'administration de doses uniques de REXULTI en comprimés, les concentrations plasmatiques maximales du brexpiprazole ont été atteintes en moins de 4 heures; la biodisponibilité orale absolue était de 95 %. Les concentrations de brexpiprazole à l'état d'équilibre ont été atteintes en l'espace de 10 à 12 jours après l'administration du médicament.

REXULTI peut être administré avec ou sans aliments. L'administration d'un comprimé REXULTI dosé à 4 mg au cours d'un repas ordinaire riche en matières grasses n'a pas modifié de façon significative la C_{max} ou l'ASC du brexpiprazole. Après l'administration de doses uniques ou multiples de brexpiprazole à raison de 1 fois par jour, l'exposition au médicament (C_{max} et ASC) a augmenté proportionnellement à la dose administrée. Des études *in vitro* menées sur le brexpiprazole n'ont pas permis de montrer que le médicament est un substrat des transporteurs d'efflux tels que MDR1 (P-gp) et BCRP.

Distribution : Le volume de distribution du brexpiprazole après l'administration du médicament par voie intraveineuse est élevé (1,56 ± 0,42 L/kg), ce qui est le signe d'une distribution extravasculaire. Le brexpiprazole se lie fortement aux protéines plasmatiques (à plus de 99 %), notamment à l'albumine sérique et à l'alpha-1-glycoprotéine acide, et sa liaison aux protéines n'est pas modifiée par l'insuffisance rénale ou hépatique. D'après les résultats d'études *in vitro*, la liaison du brexpiprazole aux protéines n'est pas influencée par la warfarine, le diazépam, ni la digitoxine.

Métabolisme : Selon des études sur le métabolisme *in vitro* du brexpiprazole au cours desquelles des cytochromes P450 humains recombinants (CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4) ont été utilisés, le métabolisme du brexpiprazole s'effectue principalement sous la médiation des isoenzymes CYP3A4 et CYP2D6. D'après des données *in vitro*, le brexpiprazole inhibe peu ou pas du tout les isoenzymes du cytochrome P450.

In vivo, le brexpiprazole est principalement métabolisé par les isoenzymes CYP3A4 et CYP2D6. Après l'administration de doses uniques et multiples, le brexpiprazole et son principal métabolite, le DM-3411, étaient les entités médicamenteuses prédominantes dans la circulation générale. À l'état d'équilibre, le DM-3411 représentait de 23 à 48 % de l'exposition plasmatique

au brexpiprazole (ASC). On estime que le DM-3411 ne contribue pas aux effets thérapeutiques du brexpiprazole.

Élimination : Après l'administration par voie orale d'une dose unique de brexpiprazole marqué au carbone 14, environ 25 % de la dose radioactive administrée a été retrouvée dans l'urine et 46 % dans les fèces. Moins de 1 % du brexpiprazole a été excrété sous forme inchangée dans l'urine, et approximativement 14 % de la dose administrée par voie orale a été récupérée sous forme inchangée dans les fèces. La clairance orale apparente du comprimé oral de brexpiprazole après son administration uniquotidienne est de 19,8 (± 11,4) mL/h/kg. Après plusieurs administrations uniquotidiennes du médicament, la demi-vie d'élimination terminale du brexpiprazole est de 91,4 heures, alors que celle de son principal métabolite, le DM-3411, s'établit à 85,7 heures.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : L'innocuité et l'efficacité de REXULTI chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

La pharmacocinétique, l'innocuité et la tolérabilité du brexpiprazole administré par voie orale à raison de doses de 0,5 à 4 mg par jour ont été évaluées chez 43 adolescents (âgés de 13 à 17 ans et dont le poids corporel variait de 43,4 à 116,2 kg) ayant reçu un diagnostic de schizophrénie, de trouble bipolaire ou d'autres troubles psychiatriques connexes dans le cadre d'un essai ouvert à doses progressives (Étude 8). L'exposition au brexpiprazole (ASC et C_{max}) a semblé légèrement plus élevée et la clairance apparente du médicament légèrement plus faible chez les adolescents que chez les adultes.

La pharmacocinétique, l'innocuité et la tolérabilité du brexpiprazole administré par voie orale à raison de doses uniques de 0,75 et de 1,5 mg chez 12 sujets âgés de 6 à < 10 ans (poids corporel variant de 20,1 à 40,0 kg) et de doses uniques de 1,5 et de 3 mg chez 12 sujets âgés de 10 à < 13 ans (poids corporel variant de 28,0 à 61,0 kg) ayant reçu un diagnostic de troubles du système nerveux central ont été évaluées dans le cadre d'un essai de cohorte séquentiel croisé et sans répartition aléatoire (Étude 9). Chez les enfants de 6 à < 10 ans, l'exposition au brexpiprazole a semblé légèrement plus élevée et la clairance apparente du médicament, plus faible que chez les enfants de 10 à < 13 ans.

Le profil pharmacocinétique du médicament chez les enfants et la comparaison avec le profil chez les adultes sont jugés préliminaires. REXULTI n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans (voir INDICATIONS, Enfants; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants).

Personnes âgées : Les études cliniques visant à évaluer l'efficacité de REXULTI ne comportaient pas un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus pour déterminer si leur réponse au médicament est différente de celle des sujets plus jeunes. De façon générale, la détermination de la dose convenant aux patients âgés exige de la prudence. On doit habituellement amorcer le traitement au moyen de la plus faible dose de la gamme posologique et tenir compte de la fréquence accrue d'altération des fonctions hépatique, rénale et cardiaque et de la présence d'affections et de traitements concomitants.

L'emploi des antipsychotiques entraîne une hausse du risque de décès chez des patients âgés traités contre une psychose liée à la démence. REXULTI n'est pas approuvé dans le traitement des patients atteints d'une psychose liée à la démence (voir l'ENCADRÉ « MISES EN GARDE

ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »).

Métaboliseurs lents des substrats de la CYP2D6 : D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population, les métaboliseurs lents des substrats de la CYP2D6 montraient une exposition au brexpiprazole ($ASC\tau$) 47 % supérieure à celle des métaboliseurs rapides (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques).

Âge/sexe : Après l'administration d'une dose unique de brexpiprazole (2 mg), l'exposition générale au médicament (C_{max} et ASC) observée chez les sujets âgés (plus de 65 ans) était comparable à celle des sujets adultes (âgés de 18 à 45 ans) et environ 40 à 50 % plus élevée chez les femmes que chez les hommes. L'évaluation des paramètres pharmacocinétiques au sein de diverses populations a permis d'établir que l'âge et le sexe constituent des covariables significatives sur le plan statistique qui modifient la pharmacocinétique du brexpiprazole, mais que ces effets n'ont pas été jugés pertinents sur le plan clinique. Aucun ajustement de la dose de REXULTI fondé sur l'âge ou le sexe du patient n'est requis (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées).

Race : Bien qu'aucune étude pharmacocinétique n'ait été menée pour évaluer les effets de la race sur le devenir du brexpiprazole, l'évaluation pharmacocinétique de population n'a pas révélé de différence cliniquement significative entre les races quant à la pharmacocinétique du brexpiprazole. Aucun ajustement de la dose de REXULTI fondé sur la race du patient n'est requis.

Insuffisance hépatique : Chez des sujets présentant divers degrés d'insuffisance hépatique (classes A, B et C de Child-Pugh; N = 22), l'ASC du brexpiprazole à prise orale (à raison d'une dose unique de 2 mg) était augmentée de 24 % chez les sujets qui avaient une insuffisance hépatique légère, de 60 % chez les sujets qui avaient une insuffisance hépatique modérée, et de 8 % chez les sujets qui avaient une insuffisance hépatique grave. Des considérations posologiques particulières sont recommandées pour les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques, Insuffisance hépatique).

Insuffisance rénale : Chez les sujets qui présentent une insuffisance rénale grave (Cl_{Cr} < 30 mL/min; N = 10), l'ASC du brexpiprazole administré par voie orale (dose unique de 2 mg) a augmenté de 68 % comparativement à celle de sujets en bonne santé appariés, et sa C_{max} est demeurée inchangée. Des considérations posologiques particulières sont recommandées pour les patients qui ont une insuffisance rénale modérée, grave ou terminale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques, Insuffisance rénale).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver les comprimés REXULTI entre 15 et 30 °C (59 et 86 °F).

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : brexpiprazole

Nom chimique : 7-{4-[4-(1-benzothiophén-4-yl)pipérazin-1-yl]butoxy}quinoléin-2(1H)-one

Formule moléculaire : $C_{25}H_{27}N_3O_2S$

Masse moléculaire : 433,57 g/mol

Formule de structure :

Propriétés physicochimiques : Le brexpiprazole est formé de cristaux ou de poudres cristallines non hygroscopiques, de couleur blanc à blanc cassé, dont le point de fusion se situe à 183 °C (décomposition). Le brexpiprazole est un composé faiblement basique ayant un pKa de 7,8. Il est pratiquement insoluble dans l'eau, et la solubilité de la substance médicamenteuse à un pH de 2 est de 0,56 mg/mL, à un pH de 4 est de 0,13 mg/mL et à un pH de 6 est de 0,0020 mg/mL.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Schizophrénie

L'efficacité de REXULTI dans le traitement des adultes atteints de schizophrénie a été démontrée au cours de deux études cliniques de 6 semaines, à doses fixes, contrôlées par placebo et menées à double insu avec répartition aléatoire et d'une étude menée à plus long terme avec répartition aléatoire et phase de sevrage, réalisées chez des sujets qui satisfaisaient aux critères du DSM-IV-TR relatifs à la schizophrénie et qui présentaient une exacerbation aiguë des symptômes psychotiques. Son efficacité a également été évaluée dans le cadre d'un essai clinique de 6 semaines, à doses flexibles, mené à double insu après répartition aléatoire, et contrôlé par placebo et par traitement de référence actif.

Lors de deux études à doses fixes, l'Étude 231 (désignée ci-après « Étude 1 ») et l'Étude 230 (désignée ci-après « Étude 2 »), les sujets ont été répartis aléatoirement pour recevoir REXULTI à raison de 2 ou de 4 mg, 1 fois par jour, ou un placebo. Les sujets des groupes

REXULTI ont entrepris leur traitement à raison de 1 mg administré 1 fois par jour, du 1er au 4e jour. La dose de REXULTI est ensuite passée à 2 mg du 5e au 7e jour. Au cours des 5 semaines suivantes, soit la dose a été maintenue à 2 mg 1 fois par jour soit elle a été augmentée à 4 mg 1 fois par jour, selon la répartition des traitements. Dans les deux études, le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité était la variation du score PANNS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) total entre le début de l'étude et la 6e semaine. L'échelle PANSS est composée de 30 domaines visant à évaluer les symptômes positifs de la schizophrénie (7 domaines), les symptômes négatifs de la schizophrénie (7 domaines), ainsi que la psychopathologie générale (16 domaines), notés individuellement sur une échelle de 1 (absence de symptômes) à 7 (symptômes extrêmes); le score total à l'échelle PANSS se situe entre 30 (meilleur score) à 210 (pire score). Le paramètre d'évaluation secondaire clé des deux études était la variation entre le début de l'étude et la 6e semaine du score total à l'échelle CGI-S (*Clinical Global Impression Severity of Illness Scale*), une échelle validée d'évaluation par le clinicien mesurant l'état pathologique actuel du sujet ainsi que son état clinique général sur une échelle de 1 (normal, aucunement malade) à 7 points (extrêmement malade).

L'Étude 3, menée à plus long terme, était une étude avec répartition aléatoire et phase de sevrage, à double insu et contrôlée par placebo ayant pour but d'évaluer l'efficacité de REXULTI (administré à une dose allant de 1 à 4 mg/jour) chez des adultes atteints de schizophrénie présentant une exacerbation aiguë des symptômes psychotiques au moment de leur admission à l'étude, qui ont répondu au critère de maintien de la stabilité pendant au moins 12 semaines durant le traitement à simple insu par REXULTI (administré à des doses flexibles de 1 à 4 mg/jour), et qui ont ensuite fait l'objet d'une répartition aléatoire à l'issue de laquelle ils ont continué de prendre REXULTI à la même dose ou sont passés à un placebo, pour une période allant jusqu'à 52 semaines. Le paramètre d'évaluation principal était le temps écoulé avant l'exacerbation des symptômes psychotiques ou la rechute imminente; le paramètre d'évaluation secondaire clé était le pourcentage de sujets présentant une exacerbation des symptômes psychotiques ou une rechute imminente.

Traitement d'appoint du trouble dépressif majeur (TDM)

L'efficacité de REXULTI utilisé en appoint à des antidépresseurs pour le traitement du TDM a été évaluée dans le cadre de quatre études de phase III de 6 semaines menées à double insu et contrôlées par placebo : trois études à doses fixes (études 331-10-228, 331-10-227 et 331-13-214) et une étude à doses flexibles contrôlée également par un traitement de référence actif (étude 331-12-282). Ces études sont désignées respectivement par « Étude 4 », « Étude 5 », « Étude 6 » et « Étude 7 » dans le Tableau 20.

Les adultes qui ont pris part à ces études satisfaisaient aux critères diagnostiques du TDM énoncés dans le DSM-IV-TR, souffraient ou non de symptômes d'anxiété et avaient obtenu une réponse inadéquate (selon leur propre évaluation) à 3 traitements antidépresseurs antérieurs tout au plus contre l'épisode en cours, ainsi qu'au traitement antidépresseur prospectif de 8 à 10 semaines administré lors de ces études (escitalopram, fluoxétine, paroxétine à libération contrôlée, sertraline, duloxétine ou venlafaxine à libération prolongée). Au début des Études 4 et 5, l'obtention d'une réponse inadéquate au traitement antidépresseur prospectif correspondait par définition à une amélioration < 50 % du score à l'échelle HAMD-17 (*Hamilton Depression scale*) sur la dépression d'Hamilton à 17 items par rapport au départ, à un score à l'échelle HAMD-17 ≥ 14 et à un score à l'échelle CGI-I (*Clinical Global Impression*) sur les impressions cliniques globales ≥ 3 à la 8e semaine. Pour garantir le fait que tous les patients ayant fait l'objet de la répartition aléatoire obtiendraient une réponse inadéquate tout au long de la phase de traitement antidépresseur prospectif, cette définition a été modifiée de la façon

suivante lors des Études 4 et 5 : amélioration < 50 % du score à l'échelle HAMD-17 par rapport au départ, score à l'échelle HAMD-17 ≥ 14 à la 8e semaine, et score à l'échelle CGI-I ≥ 3 et amélioration < 50 % du score total à l'échelle MADRS (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*) entre le début et les 2e, 4e, 6e et 8e semaines (et la 10e semaine, le cas échéant) de l'étude. Cette définition révisée de l'obtention d'une réponse inadéquate au traitement antidépresseur prospectif a également été utilisée lors de l'Étude 6. Tous les patients qui ont fait l'objet d'une répartition aléatoire lors des études cliniques de courte durée (Études 4, 5 et 6), à l'exception de quelque 6 % des patients des Études 4 et 5, satisfaisaient aux critères révisés définissant l'obtention d'une réponse inadéquate au traitement antidépresseur prospectif. Dans l'Étude 7, l'échelle HAMD-17 n'ayant pas été administrée, un score total à l'échelle MADRS ≥ 18 à la fin du traitement prospectif a été utilisé au lieu d'un score à l'échelle HAMD-17 ≥ 14.

Les patients ont reçu le même traitement antidépresseur tout au long de l'étude à laquelle ils ont pris part. Tous les patients qui ont été affectés au groupe REXULTI + TAD lors de la répartition aléatoire dans le cadre des études à doses fixes (Études 4, 5 et 6) ont entrepris leur traitement à raison de 0,5 mg/jour pendant la 1re semaine. La dose de REXULTI a été portée à 1 mg/jour à la 2e semaine au sein de tous les groupes de traitement définis par la dose, puis elle est demeurée inchangée ou a été portée à 3 mg/jour (Étude 5) ou à 2 mg/jour (Études 4 et 6) à partir de la 3e semaine, selon le traitement attribué. Les doses qui avaient été attribuées aux patients sont demeurées inchangées au cours des 4 dernières semaines de traitement. Lors de l'étude à doses flexibles (Étude 7), les patients qui avaient été affectés au groupe REXULTI + TAD lors de la répartition aléatoire ont entrepris leur traitement à la dose de 1 mg/jour la 1re semaine, qui a été portée à 2 mg/jour (dose cible) durant la 2e semaine. Les patients de l'étude 7 ont poursuivi leur traitement à cette dose, à moins qu'il n'ait été décidé de la porter à 3 mg/jour.

Le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité de toutes les études sur le TDM était la variation moyenne du score total à l'échelle MADRS, une échelle à 10 éléments qui permet d'évaluer la gravité des symptômes dépressifs (tristesse apparente, tristesse rapportée par le patient, tension interne, diminution du sommeil, diminution de l'appétit, difficultés de concentration, lassitude, incapacité à ressentir quoi que ce soit, pensées pessimistes et idées suicidaires) du début (répartition aléatoire) à la 6e semaine de ces études. Le score attribué à chacun des éléments de cette échelle est compris entre 0 (état normal/absence du symptôme) et 6 (symptôme à son paroxysme), et le score total varie entre 0 et 60.

L'outil utilisé pour évaluer le paramètre secondaire clé était l'échelle SDS (*Sheehan Disability Scale*), un outil d'autoévaluation portant sur 3 aspects du fonctionnement (vie professionnelle/scolaire, vie sociale et vie familiale) auxquels sont attribués respectivement des scores compris entre 0 (aucune perturbation) et 10 (perturbation extrême).

Tableau 20 : Études cliniques à l’appui de l’efficacité de REXULTI dans le traitement d’appoint du TDM

Étude	Plan de l’étude[a]	Posologie orale	Nbre de sujets (N)[b] Sexe (nbre d’hommes [H]/nbre de femmes [F])[b]	Âge moyen, ans (É.-T.)[b]
331-10-228 (Étude 4)	Phase A (8 semaines) : placebo (simple insu) + TAD Phase B (6 semaines) : Brex + TAD à double insu contrôlé par placebo	Brex à 2 mg/jour + TAD	N = 187 (58 H/129 F)	44,1 (11,6)
		Placebo + TAD	N = 191 (54 H/137 F)	45,2 (11,3)
331-10-227 (Étude 5)		Brex à 1 mg/jour + TAD	N = 225 (67 H/158 F)	45,7 (11,6)
		Brex à 3 mg/jour + TAD	N = 226 (71 H/155 F)	44,6 (11,2)
		Placebo + TAD	N = 218 (75 H/143 F)	46,6 (11,1)
331-13-214 (Étude 6)		Brex à 2 mg/jour + TAD	N = 191 (45 H/146 F)	43,2 (12,6)
		Placebo + TAD	N = 202 (58 H/144 F)	42,7 (12,5)
331-12-282 (Étude 7)	Phase A (8 à 10 semaines) : placebo + TAD à double insu Phase B (6 semaines) : Brex + TAD à double insu, contrôlé par un placebo et un traitement de référence actif	Brex à 2 à 3 mg/jour	N = 191 (68 H/123 F)	43,8 (11,5)
		Placebo + TAD	N = 205 (56 H/149 F)	41,8 (11,7)

TAD : traitement antidépresseur; Brex : brexpiprazole; É.-T. : écart-type

[a] Il s’agissait d’études de 14 à 16 semaines qui comprenaient une phase sous placebo + TAD à simple ou à double insu de 8 à 10 semaines (phase A), suivie d’une phase de 6 semaines réalisée à double insu avec répartition aléatoire et dont les participants devaient avoir subi 1, 2 ou 3 échecs thérapeutiques lors de l’épisode dépressif en cours (évaluation rétrospective).

[b] Caractéristiques démographiques des patients ayant fait l’objet de la répartition aléatoire (phase B) qui avaient reçu au moins une dose du médicament à l’étude durant la phase B et pour lesquels les scores totaux à l’échelle MADRS établis lors de la visite de répartition aléatoire et lors d’au moins une visite subséquente à celle-ci étaient disponibles.

14.2 Résultats de l’étude

Schizophrénie

Dans l’Étude 1, REXULTI s’est révélé supérieur au placebo (N = 178) aux deux doses évaluées, soit 2 mg/jour (N = 180) et 4 mg/jour (N = 178), pour ce qui est du paramètre d’évaluation principal (score total à l’échelle PANSS) et du paramètre secondaire clé (score total à l’échelle CGI-S).

Dans l’Étude 2, REXULTI s’est révélé supérieur au placebo (N = 180) à la dose de 4 mg/jour (N = 181), mais pas à la dose de 2 mg/jour (N = 179), pour ce qui est du paramètre d’évaluation principal (score total à l’échelle PANSS).

L'examen de sous-groupes de la population constitués en fonction de l'âge, du sexe et de la race n'a laissé croire à aucune différence dans la réponse au traitement.

Dans l'étude de 6 semaines à doses flexibles (Étude 14644A), REXULTI administré à des doses se situant entre 2 et 4 mg/jour (N = 150) ne s'est pas révélé supérieur au placebo (N = 159) pour ce qui est du paramètre d'évaluation principal, soit les variations moyennes du score total à l'échelle PANSS à la 6e semaine; toutefois, le traitement de référence actif (N = 150) a confirmé le test de sensibilité de l'étude.

Lors de l'étude menée à plus long terme (Étude 3), une analyse intérimaire prédéterminée, menée après la survenue de 50 % des événements planifiés dans le calcul de la puissance, a permis de démontrer que le temps écoulé avant une rechute était statistiquement plus long chez les sujets du groupe REXULTI comparativement aux sujets sous placebo. On a par la suite mis fin à l'étude en raison de l'efficacité démontrée. L'analyse finale a révélé que le temps écoulé avant la rechute était significativement plus long sur le plan statistique chez les patients traités par REXULTI (N = 96) que chez les patients ayant reçu le placebo (N = 104). Le temps écoulé avant la rechute imminente était significativement plus long sur le plan statistique dans le groupe traité par REXULTI que dans le groupe placebo dans les deux analyses (intérimaire : $p = 0{,}0008$; finale : $p < 0{,}0001$; test de Mantel-Haenzel). Selon l'analyse finale, le rapport des risques instantanés d'après le modèle des risques proportionnels de Cox relatif à la comparaison entre le placebo et REXULTI s'établissait à 3,420 (IC à 95 % : 1,825, 6,411). Par conséquent, les sujets du groupe placebo étaient exposés à un risque de 3,4 fois plus élevé de présenter une rechute imminente que les sujets du groupe REXULTI.

La fréquence du paramètre secondaire clé, soit la proportion de sujets ayant satisfait au critère d'imminence d'une rechute, était statistiquement moindre dans le groupe REXULTI que dans le groupe placebo (13,5 % vs 38,5 %, $p < 0{,}0001$).

Traitement d'appoint du trouble dépressif majeur (TDM)

Lors des Études 4, 5, 6 et 7, l'épisode dépressif majeur en cours avait duré en moyenne de 12 à 18 mois environ chez les patients ayant fait l'objet de la répartition aléatoire, et la majorité d'entre eux (environ 79 à 84 %) avaient déclaré avoir obtenu une réponse inadéquate à un traitement antidépresseur antérieur avant de recevoir un traitement antidépresseur prospectif de 8 à 10 semaines durant ces études. Lors de la répartition aléatoire ayant suivi le traitement antidépresseur prospectif de 8 à 10 semaines, le score total moyen à l'échelle MADRS se situait entre 25 et 27 points, et le score moyen à l'échelle SDS, entre 5,6 et 6,3 points.

Lors des Études 4, 6 et 7, l'amélioration du score total moyen à l'échelle MADRS a été plus marquée dans le groupe REXULTI (2 mg/jour ou 2 à 3 mg/jour) + TAD que dans le groupe placebo + TAD ($p < 0{,}05$). Aucun bienfait additionnel n'a été démontré lors de l'utilisation de doses supérieures à 2 mg/jour (Tableau 21). Lors de l'Étude 7, la majorité des patients sous REXULTI ont reçu ce médicament à raison de 2 mg/jour, et la dose quotidienne moyenne de REXULTI administrée à la fin de cette étude était de 2,2 mg/jour.

Tableau 21 : Résumé des résultats relatifs au paramètre d'efficacité principal (score à l'échelle MADRS) dans les Études 4, 5, 6 et 7 (études sur l'emploi de REXULTI pour le traitement d'appoint du TDM)

		Départ (fin de la phase A)	Variation moyenne à la fin de la	Comparaison du traitement et du placebo		
Étude **Groupe de traitement**	**N**	**Moyenne (É.-T.)**	**Moyenne (MC) (E.-T.)[a]**	**DMC[b]**	**IC à 95 %[a]**	**Valeur de *p*[a]**
Étude 4[c]						
Brex à 2 mg + TAD	187	26,61 (5,79)	-8,27 (0,61)	-3,12	de -4,70 à -1,54	0,0001
Placebo + TAD	191	27,14 (5,60)	-5,15 (0,63)	-	-	-
Étude 5[c]						
Brex à 1 mg + TAD	225	26,69 (5,61)	-7,65 (0,50)	-1,19	de -2,58 à 0,20	0,0925
Brex à 3 mg + TAD	226	26,31 (5,24)	-7,98 (0,51)	-1,52	de -2,92 à -0,13	0,0327
Placebo + TAD	218	26,23 (5,27)	-6,45 (0,51)	-	-	-
Étude 6						
Brex à 2 mg + TAD	191	27,05 (5,67)	-10,4 (0,63)	-2,30	de -3,97 à -0,62	0,0074
Placebo + TAD	202	26,20 (6,20)	-8,07 (0,61)	-	-	-
Étude 7						
Brex à 2 à 3 mg + TAD	191	25,28 (5,02)	-6,04 (0,43)	-1,48	de -2,56 à -0,39	0,0078
Placebo + TAD	205	25,39 (5,19)	-4,57 (0,41)	-	-	-

TAD : traitement antidépresseur; Brex : brexpiprazole; DMC : différence entre les moyennes établies selon la méthode des moindres carrés; É.-T. : écart-type; E.-T. : erreur-type; IC : intervalle de confiance
REMARQUE : La valeur initiale est celle qui a été mesurée à la 8[e] ou à la 10[e] semaine ayant précédé la répartition aléatoire.
[a] C'est un modèle à effets mixtes et à mesures répétées qui a été utilisé et dont les termes étaient le traitement, le centre d'étude, la visite et les interactions entre le traitement et la visite, et la covariable, l'interaction entre la valeur initiale et la visite (la valeur initiale étant le score total à l'échelle MADRS obtenu à la fin de la phase A, soit à la 8[e] semaine). Une covariance non structurée a été utilisée. Pour que les erreurs de type 1 puissent être neutralisées dans le cas de l'Étude 5 qui a porté sur deux doses, la différence entre le traitement par le brexpiprazole et le placebo n'a été jugée statistiquement significative que lorsque la plus grande des deux valeurs de p était < 0,05 ou que la plus petite des deux valeurs de p était < 0,025.
[b] La DMC était la différence entre le brexpiprazole et le placebo quant aux scores moyens établis selon la méthode des moindres carrés.
[c] Il s'agit des résultats des populations des analyses principales des Études 4 et 5 qui comptaient environ 6 % de patients ayant fait l'objet de la répartition aléatoire avant la révision de la définition de l'obtention d'une réponse insatisfaisante (à savoir l'obtention d'une réponse insatisfaisante au traitement antidépresseur prospectif pendant les 8 semaines qu'a duré celui-ci).

Lors de l'Étude 4, il y a eu une amélioration plus marquée du score moyen à l'échelle SDS dans le groupe REXULTI (2 mg/jour) + TAD que dans le groupe placebo + TAD ($p < 0,05$).

15 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité aiguë

Au cours d'études sur la toxicité de doses uniques de brexpiprazole administrées par voie orale (gavage), la dose létale minimale s'établissait à > 1000 et à 300 mg/kg, respectivement, chez le

rat Sprague-Dawley (SD) mâle et femelle, et à > 100 mg/kg chez le macaque de Buffon mâle et femelle. Aux doses de 1000 et de 300 mg/kg, les signes cliniques observés chez les rats mâles et femelles comprenait l'hypoactivité, la fermeture des yeux ou la fermeture incomplète de la paupière, le regard fixe, le larmoiement, la posture anormale et l'hypothermie. Chez les singes, les signes cliniques observés comprenaient la somnolence, la fermeture partielle des yeux, l'accroupissement ou la position couchée, le tremblement des membres, la diminution du mouvement et la baisse de la température corporelle.

Toxicité de doses répétées

Au cours d'une étude de toxicité de doses répétées menée chez le rat à des doses orales de 0, 3, 10, 30 et 100 mg/kg/jour, d'une durée de 26 semaines, la dose sans effet nocif observé (DSENO) a été de 3 mg/kg (7 fois la dose maximale recommandée chez l'humain d'après la surface en mg/m^2). Les signes cliniques observés aux doses de 30 et de 100 mg/kg comprenaient la dépression du SNC, l'hypoactivité, l'hypothermie, la gynécomastie, la galactorrhée et l'élévation des taux sanguins d'aspartate aminotransférase et de gamma-globuline, de même que la diminution du poids corporel et de la consommation alimentaire. À la dose de 3 mg/kg, le poids des rates a augmenté comparativement au groupe témoin. Les observations histopathologiques importantes étaient l'atrophie de l'utérus, du thymus et de l'hypophyse, et l'hypertrophie des surrénales aux doses ≥ 10 mg/kg.

Lors d'études de toxicité de doses répétées menées chez le macaque de Buffon à des doses orales de 0, 1, 3 et 30 mg/kg/jour, d'une durée de 13 et de 39 semaines, la DSENO a été de 1 mg/kg (5 fois la dose maximale recommandée chez l'humain) chez les animaux des deux sexes. Les animaux traités à des doses ≥ 3 mg/kg ont présenté une dépression du SNC, une baisse de la tension artérielle, une baisse du nombre de leucocytes et de réticulocytes, de même qu'une hausse des taux sanguins de cholestérol et de phospholipides. L'observation histopathologique importante était la mort liée aux hémorragies gastro-intestinales et aux ulcères du tube digestif à la dose de 30 mg/kg.

Le brexpiprazole a entraîné une baisse de la température corporelle lors d'études de toxicité de doses répétées ≥ 30 mg/kg menées chez des rats, des singes et des chiens.

Une baisse marquée de la tension artérielle et un allongement important des intervalles QT et QTc ont été notés dans l'étude de télémétrie sur des chiens conscients, de même que le 1er jour de l'administration à des doses ≥ 3 mg/kg dans les études de toxicité de doses répétées chez les singes et l'étude de toxicité juvénile chez les chiens (15 et 24 fois la dose maximale recommandée chez l'humain d'après la surface corporelle en mg/m^2, respectivement). Dans l'étude de télémétrie sur des chiens conscients (N = 4), le brexpiprazole a été administré par voie orale à des doses séquentielles de 0 (excipients), de 1, de 3, de 10 et de 30 mg/kg à des intervalles de 7 à 8 jours. Aux doses de 10 mg/kg et de 30 mg/kg, le brexpiprazole a causé des allongements statistiquement significatifs de l'intervalle QTc et de la durée du complexe QRS comparativement aux excipients.

Toxicité juvénile de doses répétées

Au cours d'une étude de toxicité de doses répétées menée chez de jeunes rats à des doses orales de 0, 3, 10 et 20 mg/kg/jour, d'une durée de 8 semaines, la DSENO s'est établie à < 3 mg/kg (7 fois la dose maximale recommandée chez l'humain d'après la surface en mg/m^2) chez les animaux des deux sexes. Les animaux traités à des doses ≥ 10 mg/kg ont présenté une dépression du SNC, une hypoactivité et une hausse des taux sanguins de globulines et de phospholipides. Une baisse du poids corporel, des retards pubertaires et une gynécomastie ont également été observés à la fin de la période d'administration en comparaison du groupe

témoin. À la dose de 3 mg/kg, le poids des rats femelles a augmenté. Les observations histopathologiques importantes étaient l'atrophie de l'hypophyse, du foie et des reins aux doses ≥ 10 mg/kg. Après une période de récupération sans traitement de 2 semaines, les différences notées entre les groupes de traitement sur le plan de la fertilité et de la capacité reproductrice étaient négligeables.

Au cours d'une étude de toxicité de doses répétées menée chez de jeunes chiens beagle à des doses orales de 0, 1, 3 et 30 mg/kg/jour, d'une durée de 26 semaines, la DSENO s'est établie à < 3 mg/kg (24 fois la dose maximale recommandée chez l'humain) chez les animaux des deux sexes. Les animaux traités à la dose de 30 mg/kg ont présenté une dépression du SNC, une hypoactivité, une baisse de la fréquence respiratoire, une baisse de la tension artérielle et une diminution du nombre de réticulocytes, de même qu'une hausse des taux sanguins de cholestérol et de phospholipides. Les observations histopathologiques importantes étaient l'hypertrophie des surrénales et du foie à la dose de 30 mg/kg. Après une période de récupération sans traitement de 8 semaines, les observations faites sur le plan de la toxicologie étaient négligeables, mis à part un retard pubertaire chez les mâles ayant fait partie du groupe traité par la dose de 30 mg/kg.

Carcinogenèse

Le potentiel carcinogène à vie du brexpiprazole a été évalué lors d'études de 2 ans réalisées chez des souris et des rats. Chez la souris, le brexpiprazole a été administré par voie orale (gavage) à des doses de 0,75, de 2 et de 5 mg/kg/jour (de 1 à 6 fois la dose maximale recommandée chez l'humain en fonction de la surface en mg/m^2). Aucune augmentation de la fréquence des tumeurs n'a été observée chez les mâles dans n'importe quel groupe de dose. Chez les femelles, la fréquence des adénoacanthomes des glandes mammaires, des carcinomes adénosquameux et des adénomes du lobe antérieur de l'hypophyse a augmenté à toutes les doses. Chez le rat, le brexpiprazole a été administré par voie orale (gavage) à des doses de 1, 3 et 10 mg/kg/jour chez les mâles, ou de 3, 10 et 30 mg/kg/jours chez les femelles (de 2 à 24 fois, et de 7 à 73 fois la dose maximale recommandée chez l'humain pour les mâles et les femelles, respectivement). L'administration à long terme du brexpiprazole chez le rat n'a pas provoqué l'apparition de lésions néoplasiques.

Des changements prolifératifs ou néoplasiques touchant les glandes mammaires et l'hypophyse des rongeurs ont été observés après l'administration chronique d'autres antipsychotiques et sont considérés comme dépendants de la prolactine. La capacité du brexpiprazole à faire augmenter les concentrations sériques de prolactine a été démontrée chez la souris et le rat des deux sexes. Quant aux observations relatives aux tumeurs endocrines dépendantes de la prolactine chez les rongeurs, on ne connaît pas leur pertinence en ce qui a trait au risque chez les humains.

Mutagenèse

Le brexpiprazole n'est pas mutagène selon l'évaluation faite au moyen du test de réversion de mutation bactérienne *in vitro* (test d'Ames), du test du micronoyau *in vivo* chez le rat et du test de synthèse d'ADN non programmé chez le rat. Le brexpiprazole a démontré un pouvoir mutagène et clastogène, mais seulement lorsqu'il a été administré à des doses induisant la cytotoxicité (20-30 µg/mL) dans le test de mutation génique directe *in vitro* sur cellules de lymphome murin et dans le test d'aberration chromosomique *in vitro* sur cellules ovariennes de hamster chinois. Selon le poids de la preuve, on estime que le brexpiprazole ne présente pas de risque génotoxique pour l'humain lorsqu'il est administré aux doses thérapeutiques ou que l'exposition au médicament correspond à celle observée aux doses thérapeutiques.

Diminution de la fécondité
Chez des rates traitées par le brexpiprazole à des doses orales de 0, 0,3, 3 ou 30 mg/kg/jour, avant leur accouplement avec des mâles non traités puis pendant la conception et l'implantation, la DSENO sur la capacité reproductrice et la fertilité s'est établie à 0,3 mg/kg/jour (0,7 fois la dose maximale recommandée chez l'humain). Un diestrus prolongé et une diminution de la fertilité ont été observés chez les rates ayant reçu 3 mg/kg/jour. À la dose de 30 mg/kg/jour, une prolongation de la phase d'accouplement, ainsi qu'une augmentation significative des pertes préimplantatoires ont été observées.

Chez des rats mâles traités par le brexpiprazole à des doses orales de 0, 3, 10 ou 100 mg/kg/jour pendant 63 jours, avant leur accouplement et durant la copulation (avec des femelles non traitées), la DSENO sur la fertilité chez le mâle et pour ce qui est des effets toxicologiques s'est établie à 10 mg/kg/jour (24 fois la dose maximale recommandée chez l'humain).

Toxicité pour la reproduction
Au cours d'une étude sur le développement prénatal et postnatal réalisée chez des rats, durant laquelle des rates gravides ont reçu du brexpiprazole à des doses orales de 0, 3, 10 et 30 mg/kg/jour à partir de l'implantation jusqu'au sevrage des petits, la DSENO pour ce qui est de la toxicité maternelle et de la viabilité des nouveau-nés était de 3 mg/kg/jour (7 fois la dose maximale recommandée chez l'humain). Une augmentation du nombre de ratons mort-nés ou morts durant la période de lactation a été observée aux doses de 10 et de 30 mg/kg. Les changements observés à la dose de 30 mg/kg/jour comprenaient une perturbation de l'allaitement chez la rate, et un faible poids à la naissance, une diminution de la viabilité, une diminution du poids corporel, un retard dans le décollement du pavillon de l'oreille et une diminution du nombre de corps jaunes chez les petits.

Durant une étude sur le développement embryofœtal du lapin, durant laquelle des lapines gravides ont reçu du brexpiprazole à des doses orales de 0, 10, 30 et 150 mg/kg/jour durant la gestation, la DSENO pour ce qui est de la toxicité pour la reproduction était de 10 mg/kg/jour (49 fois la dose maximale recommandée chez l'humain). Aux doses ≥ 30 mg/kg, une fréquence accrue de dilatation pelvienne rénale et d'anomalie de la veine cave caudale a été observée chez les fœtus. À la dose de 150 mg/kg/jour, une diminution du poids corporel, un retard de l'ossification et une fréquence accrue de modifications viscérales et squelettiques ont été observés.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrREXULTIMD
comprimés de brexpiprazole

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **REXULTI** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **REXULTI**.

Mises en garde et précautions importantes
REXULTI appartient à un groupe de médicaments appelés antipsychotiques atypiques. Ces médicaments ont été associés à une hausse du taux de mortalité lorsqu'administrés à des patients âgés atteints de démence (perte de mémoire et d'autres fonctions mentales). Vous ne devez pas utiliser REXULTI si vous êtes une personne âgée atteinte de démence.

Pourquoi REXULTI est-il utilisé?
REXULTI est utilisé chez les adultes :
- pour le traitement de la schizophrénie;
- en association avec un antidépresseur pour le traitement du trouble dépressif majeur (TDM).

Les personnes atteintes de ces maladies n'ont pas toutes les mêmes symptômes.

Les symptômes les plus courants de la schizophrénie peuvent comprendre les suivants :
- hallucinations (voir, ressentir, entendre ou sentir des choses qui n'existent pas);
- délire (croire des choses qui ne sont pas vraies);
- paranoïa (ne pas faire confiance aux autres ou avoir beaucoup de soupçons);
- évitement des membres de la famille et des amis ou désir d'être seul;
- sensation d'être déprimé, anxieux ou tendu.

Les symptômes les plus courants de la dépression peuvent comprendre les suivants :
- sentiment de tristesse et de désespoir;
- perte d'intérêt et de plaisir;
- modification de l'appétit ou variation du poids;
- difficultés de concentration ou troubles du sommeil;
- sensation de fatigue;
- maux de tête;
- courbatures et douleurs inexpliquées.

REXULTI ne peut guérir la maladie, mais il peut aider à prendre en charge ses symptômes chez les patients d'âge adulte.

Comment REXULTI agit-il?
Les antipsychotiques agissent sur la dopamine et la sérotonine (des substances chimiques présentes dans le cerveau appelées *neurotransmetteurs*) qui permettent aux cellules nerveuses de communiquer entre elles. Les maladies qui touchent le cerveau, telles la schizophrénie ou la dépression, pourraient être attribuables à un déséquilibre de certaines substances présentes naturellement dans le cerveau (neurotransmetteurs). Ce déséquilibre pourrait être la cause de certains des symptômes que vous ressentez. On ne sait pas précisément comment REXULTI agit. Toutefois, il semble que REXULTI corrige l'équilibre de la dopamine et de la sérotonine dans le corps.

Quels sont les ingrédients de REXULTI?
Ingrédient médicinal : brexpiprazole
Ingrédients non médicinaux : amidon de maïs, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose à faible substitution, hypromellose, lactose monohydraté, oxyde de fer jaune (0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg), oxyde de fer rouge (0,25 mg, 0,5 mg, 3 mg), oxyde ferrosoferrique (0,25 mg, 2 mg, 3 mg), stéarate de magnésium, talc**.**

REXULTI est offert sous les formes posologiques qui suivent :
Comprimés dosés à 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg.

Ne prenez pas REXULTI si :
- vous êtes allergique (hypersensible) au brexpiprazole ou à l'un des autres ingrédients du médicament.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre REXULTI, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :
- vous êtes atteint ou avez des antécédents familiaux de diabète ou d'hyperglycémie (taux de sucre trop élevé dans le sang);
- vous présentez des taux élevés de cholestérol ou de lipides (triglycérides) dans votre sang;
- vous avez des convulsions ou en avez déjà eu;
- vous faites de la haute pression ou en avez déjà fait;
- vous faites de la basse pression ou avez des étourdissements, surtout lorsque vous vous levez debout, ou vous vous êtes déjà évanoui;
- vous faites de l'apnée du sommeil;
- vous avez des antécédents :
  - d'accident vasculaire cérébral (AVC),
  - d'accident ischémique transitoire ou mini AVC,
  - d'hypercholestérolémie (taux élevés de cholestérol),
  - d'hypertension (« haute pression »).

  Des médicaments comme REXULTI peuvent augmenter le risque d'AVC ou de mini AVC chez les personnes âgées qui sont atteintes de démence.
- vous avez des antécédents ou des antécédents familiaux de :
  - problèmes cardiaques,
  - avez une affection appelée « syndrome du QT long » ou de mort cardiaque subite avant l'âge de 50 ans,
  - troubles du rythme cardiaque,
  - maladie cardiaque;

- vous prenez un médicament qui affecte vos battements cardiaques;
- vous avez ou avez déjà eu des problèmes de foie ou de rein;
- vous avez ou avez déjà eu un faible taux de globules blancs;
- vous présentez des facteurs de risque de formation de caillots sanguins, tels que :
    - antécédents familiaux de caillots sanguins,
    - âge supérieur à 65 ans,
    - tabagisme,
    - embonpoint ou obésité,
    - chirurgie majeure récente (p. ex., remplacement de la hanche ou du genou),
    - immobilité due à un voyage en avion ou à une autre raison,
    - prise de contraceptifs oraux (« la pilule »);
- vous êtes déshydraté, vous vomissez ou vous souffrez de diarrhée abondante ou transpirez de façon excessive;
- vous avez des antécédents de toxicomanie ou de dépendance aux médicaments;
- vous consommez de l’alcool ou faites usage de drogues à des fins récréatives;
- vous avez déjà eu de la difficulté à tolérer certains médicaments aux doses recommandées;
- vous avez déjà été informé que vous êtes un « métaboliseur lent des substrats de la CYP2D6 »;
- vous avez une tumeur de l’hypophyse;
- vous présentez ou avez déjà présenté des mouvements musculaires irréguliers et involontaires, du visage surtout (dyskinésie tardive);
- vous avez un problème de transit intestinal (iléus paralytique), un rétrécissement ou un blocage de l’intestin ou un autre trouble intestinal grave;
- vous êtes âgé et souffrez de démence (perte de mémoire et d’autres facultés);
- vous êtes atteint de l’un des troubles héréditaires rares ci-dessous, puisque le lactose est l’un des ingrédients non médicinaux contenus dans REXULTI :
    - intolérance au galactose,
    - déficit en lactase de Lapp,
    - syndrome de malabsorption du glucose et du galactose;
- vous êtes enceinte ou vous planifiez devenir enceinte. On ne sait pas si REXULTI est nocif pour l’enfant à naître; l’utilisation de REXULTI durant le dernier trimestre de la grossesse peut causer des troubles des mouvements des muscles, des symptômes de sevrage au médicament ou les deux chez le nouveau-né. Si vous tombez enceinte pendant la prise de REXULTI, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé;
- vous allaitez ou vous avez l’intention de le faire. On ne sait pas si REXULTI passe dans le lait maternel. Vous et votre professionnel de la santé devez choisir entre le traitement par REXULTI ou l’allaitement.

Autres mises en garde à connaître :
Idées suicidaires et aggravation de la dépression ou d’une autre maladie mentale
Il vous arrive peut-être de penser à vous faire du mal ou à vous suicider si vous :

- êtes atteint de dépression et/ou
- avez une autre maladie mentale.

Étant donné que les médicaments comme REXULTI prennent un certain temps à agir (deux semaines en général, voire plus), ces idées vous viendront à l’esprit plus souvent au début du traitement.

Si jamais il vous arrive de penser à vous faire du mal ou à vous suicider, communiquez avec votre professionnel de la santé ou rendez-vous à l’hôpital **immédiatement**. Il serait peut-être bon d’informer un membre de votre famille ou un ami proche que vous êtes dépressif ou que

vous avez une autre maladie mentale. Faites-lui lire le présent dépliant. Vous pourriez demander à cette personne de vous prévenir si :

- elle pense que votre dépression ou votre maladie mentale s'est aggravée, ou si
- elle s'inquiète de certains changements dans votre comportement.

Comportements impulsifs : Les comportements suivants peuvent s'observer chez certaines personnes qui prennent REXULTI :

- hypersexualité (comportement sexuel incontrôlable ou inapproprié);
- envies incontrôlables de jouer, de dépenser de l'argent, de manger ou autres, aggravation de telles envies ou apparition de nouvelles envies irrépressibles.

Si vos proches ou vous-même constatez que vous avez de tels comportements, informez-en votre médecin **immédiatement**.

Effets chez les nouveau-nés : Les bébés nés de mères ayant pris REXULTI durant la grossesse peuvent avoir de graves problèmes de santé. Il arrive que ces problèmes s'atténuent spontanément. Vous devez obtenir sans délai des soins médicaux d'urgence si votre nouveau-né :

- a de la difficulté à respirer.
- dort de façon exagérée.
- présente une raideur ou, au contraire, une mollesse musculaire (comme une poupée de chiffon).
- tremble.
- a de la difficulté à se nourrir.

Chutes : Les symptômes suivants ont été signalés lors de l'utilisation d'antipsychotiques :

- somnolence (envie de dormir);
- chute de la tension artérielle lors du passage de la position assise ou couchée à la position debout;
- troubles de la vision ou de la parole.

Ces symptômes peuvent être à l'origine de chutes susceptibles de provoquer des fractures ou d'autres types de blessures associées aux chutes. Certains médicaments, certains états et certaines maladies peuvent aggraver ce risque de chute.

Réaction allergique grave : REXULTI peut causer une réaction cutanée **grave et potentiellement mortelle** telle qu'une éruption d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux (DRESS).

Cette réaction cutanée peut s'étendre à la bouche, aux lèvres, au visage, aux mains, au tronc (torse), aux bras et aux jambes. Communiquez **immédiatement** avec votre professionnel de la santé si vous ou le patient dont vous prenez soin avez les symptômes suivants :

- fièvre,
- éruption cutanée grave,
- desquamation (peau qui pèle),
- visage enflé,
- ganglions lymphatiques enflés,
- sensation d'avoir la grippe,
- peau ou yeux jaunes,
- essoufflement,
- jambes enflées,

- toux sèche,
- douleur ou gêne à la poitrine,
- soif,
- besoin moins fréquent d'uriner, diminution de la quantité d'urine ou urine foncée.

Syndrome malin des neuroleptiques (SMN) : Le SMN est une affection potentiellement mortelle qui a été signalée lors de l'utilisation d'antipsychotiques comme REXULTI, et qui se manifeste par les symptômes suivants :

- raideur musculaire intense ou absence de flexibilité accompagnées d'une forte fièvre,
- battements cardiaques rapides ou irréguliers,
- transpiration,
- confusion ou altération de la conscience.

Élévation du taux de prolactine : Si votre taux de prolactine (mesuré à l'aide d'un test sanguin) est élevé et que vous êtes atteint d'une affection appelée *hypogonadisme*, vous pourriez présenter un risque accru de fractures osseuses attribuables à l'ostéoporose. Cela se produit aussi bien chez les hommes que chez les femmes.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines : REXULTI pourrait causer de la somnolence. Ne conduisez pas, ne prenez pas les commandes d'une machine et ne pratiquez aucune autre activité dangereuse tant que vous ne saurez pas si REXULTI affecte votre vigilance.

Tension artérielle basse : Certaines personnes peuvent s'évanouir ou avoir une sensation de tête légère et des étourdissements, surtout lorsqu'elles se lèvent d'une position couchée ou assise. Ces symptômes sont plus susceptibles de se produire chez les patients âgés, en début de traitement ou après une augmentation de la dose. Ils disparaissent habituellement d'eux-mêmes; dans le cas contraire, il faut en informer votre professionnel de la santé.

Déshydratation et exposition à la chaleur excessive : Il est important d'éviter de vous exposer à la chaleur excessive ou de vous déshydrater tant que durera le traitement par REXULTI.

- Ne faites pas trop d'exercice.
- Par temps chaud, restez si possible à l'intérieur dans un endroit frais.
- Ne vous exposez pas au soleil.
- Ne portez pas trop de vêtements ou des vêtements trop chauds.
- Buvez beaucoup d'eau.

Analyses sanguines : Votre professionnel de la santé devrait vous faire passer des analyses sanguines avant que vous commenciez à prendre REXULTI. Ces analyses serviront notamment à vérifier le nombre de globules blancs qui combattent les infections, les taux de cholestérol, les taux de lipides sanguins et le taux de prolactine. Votre professionnel de la santé devra continuer à vous faire passer des analyses sanguines tout au long du traitement. Pendant votre traitement par REXULTI, votre professionnel de la santé surveillera également votre poids, votre taux de sucre sanguin et votre tension artérielle de façon régulière.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec REXULTI :

- Médicaments utilisés pour traiter l'infection à VIH et le sida, tels que : indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir et saquinavir.
- Antibiotiques utilisés pour traiter des infections bactériennes, tels que : érythromycine, clarithromycine, azithromycine, tacrolimus, moxifloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine et rifampine.
- Pentamidine, un antimicrobien utilisé pour traiter les infections chez les personnes dont le système immunitaire est affaibli.
- Médicaments utilisés pour traiter le paludisme (malaria), tels que : quinine et chloroquine.
- Médicaments utilisés pour traiter des infections fongiques, tels que : amphotéricine B, itraconazole, fluconazole, voriconazole et kétoconazole.
- Médicament appelé dompéridone, souvent utilisé pour augmenter la production de lait maternel.
- Médicaments utilisés pour prévenir les nausées et les vomissements, tels que l'ondansétron.
- Médicaments de chimiothérapie utilisés pour traiter le cancer, tels que : sunitinib, nilotinib, céritinib, vandétanib, vorinostat et trioxyde d'arsenic.
- Médicaments utilisés pour traiter les problèmes respiratoires comme l'asthme et la MPOC, tels que : salmétérol et formotérol.
- Antidépresseurs tels que : bupropion, fluoxétine, citalopram, venlafaxine, amitriptyline, imipramine, maprotiline et paroxétine.
- Médicaments utilisés pour traiter les problèmes cardiaques tels que : quinidine, procaïnamide, disopyramide, amiodarone, sotalol, ibutilide, dronédarone, flécaïnide et propafénone.
- Médicaments utilisés pour prévenir les convulsions, tels que : carbamazépine et phénytoïne.
- Diurétiques, ou médicaments pour éliminer l'eau.
- Laxatifs et lavements.
- Antiacides, tels que les inhibiteurs de la pompe à protons.
- Opioïdes, tels que la méthadone.
- Autres antipsychotiques, tels que : chlorpromazine, pimozide, halopéridol, dropéridol, ziprasidone et rispéridone.
- Médicaments servant à abaisser la tension artérielle.
- Millepertuis, une herbe médicinale utilisée pour le traitement de la dépression.
- Alcool. Ne buvez pas d'alcool tant que durera le traitement par REXULTI.
- Pamplemousse ou jus de pamplemousse. Ne mangez pas de pamplemousse et ne buvez pas de jus de pamplemousse pendant votre traitement par REXULTI.

Comment prendre REXULTI :

- Prenez REXULTI exactement comme votre professionnel de la santé vous dit de le prendre.
- Votre professionnel de la santé a établi la posologie la plus appropriée pour vous en tenant compte de votre état de santé général et des autres médicaments que vous prenez. Il se peut que votre professionnel de la santé doive changer votre dose en fonction de la manière dont vous répondez au traitement.
- Ne modifiez pas la dose et ne cessez pas de prendre REXULTI sans en parler à votre professionnel de la santé.
- REXULTI peut être pris avec ou sans aliments.

Dose habituelle chez l'adulte :

<u>Schizophrénie</u>

Dose de départ habituelle : 1 mg 1 fois par jour

Dose habituelle : de 2 à 4 mg 1 fois par jour

Trouble dépressif majeur (TDM)
Dose de départ habituelle : 0,5 ou 1 mg 1 fois par jour

Dose usuelle : 2 mg 1 fois par jour

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop de REXULTI, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :
Vous ne devez pas sauter de dose de REXULTI. Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous vous en apercevez. S'il est bientôt l'heure de la dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée et prenez la prochaine dose à l'heure habituelle. Ne prenez jamais 2 doses en même temps. Si vous avez des doutes sur la dose à prendre, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à REXULTI?
En prenant REXULTI, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent être les suivants :
- diarrhée, constipation;
- indigestion, mal d'estomac;
- sécheresse de la bouche;
- prise de poids, augmentation de l'appétit;
- étourdissements;
- difficulté à rester immobile ou agitation;
- tremblements;
- mal de dos, douleur musculaire;
- envie de dormir, somnolence, fatigue, faiblesse, troubles du sommeil (insomnie);
- anxiété;
- maux de tête;
- rhinopharyngite (symptômes semblables à ceux du rhume);
- éruption cutanée;
- apnée du sommeil (trouble du sommeil caractérisé par des interruptions de la respiration durant le sommeil);
- somnambulisme (fait de marcher en dormant) et troubles alimentaires liés au sommeil (caractérisés par le fait de manger en dormant).

Effets secondaires graves et mesure à prendre		
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé	Cessez de prendre le médicament et

	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	consultez un médecin immédiatement
PEU FRÉQUENT **Réaction allergique :** difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, maux de cœur et vomissements; urticaire ou éruption cutanée, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			√
Dyskinésie tardive : secousses musculaires ou mouvement inhabituel/anormal du visage ou de la langue ou d'autres parties du corps		√	
Accident vasculaire cérébral et accident ischémique transitoire : faiblesse ou engourdissement soudains du visage, des bras ou des jambes, surtout s'ils touchent un seul côté du corps; confusion soudaine, difficulté soudaine à parler ou à comprendre les autres; difficulté soudaine à marcher ou perte soudaine d'équilibre ou de coordination; sensation d'étourdissements ou mal de tête intense sans cause connue apparaissant soudainement			√
Convulsions : perte de connaissance accompagnée de tremblements incontrôlables			√
Caillot de sang : enflure, douleur et rougeur du bras ou de la jambe qui peuvent être chauds au toucher. Une douleur à la poitrine, une difficulté à respirer et des palpitations peuvent apparaître soudainement.		√	
Hyperglycémie (taux de sucre élevé dans le sang) **:** augmentation de la soif, besoin plus fréquent d'uriner, peau sèche, maux de tête, vision trouble et fatigue	√		

Leucopénie (diminution du nombre de globules blancs) **:** infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes grippaux		√	
Dysphagie : serrement dans la gorge, difficulté à avaler ou à respirer pouvant mener à l'étouffement		√	
Hypotension (tension artérielle basse) **:** étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère, vision trouble, nausées, vomissements, fatigue (peuvent se produire lors du passage de la position debout à partir de la position assise ou couchée)	√		
Syndrome malin des neuroleptiques : raideur musculaire marquée ou absence de flexibilité accompagnées d'une forte fièvre, de battements cardiaques rapides ou irréguliers, de transpiration, de confusion ou d'altération de la conscience			√
Réactions allergiques graves appelées éruptions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux - DRESS (réaction cutanée grave pouvant toucher plus d'un organe) **:** fièvre, éruption cutanée grave, desquamation (peau qui pèle), ganglions lymphatiques enflés, visage enflé, sensation d'avoir la grippe, peau ou yeux jaunes, essoufflement, jambes enflées, toux sèche, douleur ou gêne à la poitrine, soif, besoin moins fréquent d'uriner, diminution de la quantité d'urine ou urine foncée			√
Priapisme : érection prolongée (plus de 4 heures) et douloureuse du pénis			√

Apparition ou aggravation d’une constipation		√	
Rhabdomyolyse : urines très foncées (couleur de thé), sensibilité et/ou douleur musculaire			√
INCONNU **Pensées morbides ou suicidaires**			√

En cas de symptôme ou de malaise non mentionné dans le présent document ou d’aggravation d’un symptôme ou d’un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d’être associés avec l’utilisation d’un produit de santé en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou en
- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :
Il faut conserver REXULTI à la température ambiante, entre 15 et 30 °C.

Garder REXULTI hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de REXULTI, vous pouvez :
- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l’intention des professionnels de la santé qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), le site Web du fabricant (www.otsukacanada.com), ou en téléphonant le 1-877-341-9245.

Le présent dépliant a été rédigé par Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

Dernière révision : 21 décembre 2020